



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ALYSSON SANTIAGO DA SILVA

**CANAIS IÔNICOS NA EPILEPSIA: ASPECTOS
FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS**

João Pessoa - PB

2013

ALYSSON SANTIAGO DA SILVA

**CANAIS IÔNICOS NA EPILEPSIA: ASPECTOS
FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade Federal
da Paraíba, como parte dos requisitos para
obtenção do título de BACHAREL em
FARMÁCIA.

ORIENTADORA:

Profa. Dra. Bagnólia Araújo da Silva

João Pessoa - PB
2013

S586c Silva, Alysson Santiago da.

Canais iônicos na epilepsia: aspectos fisiopatológicos e terapêuticos / Alysson Santiago da Silva. – João Pessoa: [s.n.], 2013.
96f. : il.

Orientadora: Bagnólia Araújo da Silva.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Crise epiléptica. 2. Canais iônicos. 3. Canalopatias.

ALYSSON SANTIAGO DA SILVA

**CANAIS IÔNICOS NA EPILEPSIA: ASPECTOS
FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade Federal
da Paraíba, como parte dos requisitos para
obtenção do título de BACHAREL em
FARMÁCIA.

Aprovado em ____/____/____

Profa. Dra. Bagnólia Araújo da Silva
Orientadora

Profa. Dra. Liana Clébia Soares Lima de Moraes
Examinadora

Prof. Dr. Maurus Marques de Almeida Holanda
Examinador

*As minhas mães, Eliana Barral Santiago,
Alair Barral Santiago e Altair Rodrigues
Barral Santiago, que, com muito carinho
e apoio, não mediram esforços para que
eu chegasse até esta etapa de minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Nada é mais prazeroso do que realizar um sonho. Por isso, agradeço:

A Deus, por dar-me saúde e força para a realização de mais uma etapa em minha vida. E por permitir que eu conhecesse pessoas maravilhosas durante essa caminhada.

À Profa. Dra. Bagnólia Araújo da Silva, por ter aceitado, carinhosamente, ser a orientadora do meu trabalho. Como professora e coordenadora do curso, obrigado por todos os conselhos e puxões de orelha. Desde o momento que a conheci, no 1º período do curso, passei a admirá-la, e a partir daí se tornou um modelo para mim.

À Profa. Dra. Liana Clébia Soares Lima de Moraes e ao Prof. Dr. Maurus Marques de Almeida Holanda por participarem desta importante etapa da minha formação e pelas contribuições a este trabalho.

A todos os Professores que fazem parte do Curso de Graduação em Farmácia, em especial a: Adalberto Coelho, Bagnólia Araújo, Fábio Santos, Jória Guerreiro, José Rodrigues, Liana Clébia, Luis Fernando, Márcia Regina, Núbia Kelly, Pablo Queiroz, Robson Veras, Rossana Souto, Silvana Jales e Zélia Braz, por serem exemplos de professores que engrandecem o curso de Farmácia e por terem me marcado de uma maneira especial. Serão para sempre lembrados.

Aos meus amigos, verdadeiros irmãos, àqueles a quem recorri para fugir da rotina cansativa dos estudos e que estiveram presentes, encorajando-me em todos os momentos. Em especial: Bruna Luiza (irmã), Patrícia Braga, Paullo Braga, Túlio Vinícius, Dinélia Cristina, Carol Rodrigues, Jeisiene Rodrigues e Rayane Peixoto.

A todos os amigos e colegas da turma “Tarja Preta”, Farmácia 2012.2, àqueles que construíram esse sonho comigo. Passamos mais tempo na faculdade do que em casa, foram tantas alegrias, tantas preocupações, tantas dúvidas, tantos trabalhos, tantas provas, quanto estudo! Ao longo dessa jornada nos tornamos adultos, crescemos juntos, e aprendemos que

só uma coisa torna o sonho impossível: o medo de fracassar; e que ninguém pode prever do que somos capazes, nem nós mesmos, até tentarmos. Em especial: Amanda Pedrosa, Andressa Lira, Ayala Nara, Bruna Caldas, Caio César, Daniella Galdêncio, Danillo Macêdo, Fernanda de Medeiros, Iara Luna (minha parceira), Júlio César, Kléa Lourenço, Leânio Eudes, Lindemberg Medeiros, Luciana Ramalho, Mayza Neves, Nathan Wanderley, Patrícia Vieira, Priscila Ramos, Priscilla Maria, Romulo Pereira e Tarliane Pedrosa.

A minha família, por estar sempre ao meu lado. O meu obrigado é pequeno diante da grandeza do que minha mãe (Eliana Santiago), minha avó (Altair Santiago) e minha tia (Alair Santiago) fizeram por mim, tantos sacrifícios para que não faltasse nada em minha jornada. A alegria é evidente por ter realizado esse sonho, um sonho conjunto, meu e delas, e isso nos enche de orgulho. Tenho a certeza de que dei o primeiro passo para retribuir todo o amor e dedicação dessas mulheres. Meu irmão (Adyson Santiago), obrigado pela amizade desde criança. Minha prima (Ana Carolina Santiago), obrigado por me alegrar a todo o momento e ser o motivo de felicidade da nossa casa. Meu tio (Saulo Santiago), tia (Ângela Manzi), tio (Norberto Manzi – *in memoriam*), primas (Gerda e Angélica Manzi), Luzia Pereira (*in memoriam*), Júlio Lozada, obrigado pelo suporte e torcida. Amo todos vocês.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram na realização deste trabalho.

Muito obrigado!

Alysson Santiago da Silva

Não sabendo que era impossível, ele foi lá e fez.

Mark Twain

RESUMO

Várias décadas têm sido dedicadas ao estudo da fisiopatologia da epilepsia, mas o conhecimento na área só contribuiu para uma compreensão parcial dos mecanismos envolvidos. Dados da Organização Mundial da Saúde apontam uma prevalência mundial de epilepsia por volta de 50 milhões de pessoas. No Brasil, estudos sobre os aspectos epidemiológicos da epilepsia são escassos, porém, baseado no último censo demográfico e na prevalência mundial, supõe-se que quase 2 milhões de pessoas sejam acometidas pela doença no país. A crise epilética é um período de excitação síncrona anormal de uma população de neurônios. O balanço entre sistemas de controle que impedem os neurônios de uma descarga de potencial de ação excessiva e outros sistemas que facilitam a excitação mantém o bom funcionamento do sistema nervoso. Os canais iônicos estão envolvidos com o processo de excitabilidade dos neurônios e de comunicação entre eles através da liberação de neurotransmissores, no entanto, só recentemente é que se tem evidência direta da importância das disfunções nos canais no surgimento natural desse distúrbio neuronal. As investigações genéticas fizeram com que algumas síndromes epiléticas fossem consideradas canalopatias e, por conseguinte, aumentaram o entendimento da fisiopatologia dos transtornos convulsivos. As canalopatias epiléticas são causadas por mutações nos genes que codificam os canais iônicos, tanto os canais sensíveis à voltagem (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^-), quanto os sensíveis a ligantes, como o receptor nicotínico da acetilcolina (nAChR) e receptor ionotrópico do ácido γ -aminobutírico (GABA_A). Geralmente, essas mutações provocam alterações nas propriedades eletrofisiológicas dos canais levando ao aumento da excitabilidade ou diminuição da inibição neuronal. Este desequilíbrio do funcionamento das redes neuronais leva ao surgimento das crises epiléticas, que é a manifestação mais marcante da epilepsia. Os fármacos antiepiléticos atuam em vários alvos moleculares modulando a atividade dos canais iônicos sensíveis à voltagem (inibidores de canais de Na^+ e Ca^{2+} e ativadores de canais de K^+), aumentando a inibição neuronal mediada pelos receptores GABA_A (moduladores GABA_A érgicos e fármacos que aumentam a disponibilidade do GABA) ou diminuindo a excitação sináptica (inibidores dos receptores do glutamato). As modificações biofísicas no comportamento dos canais induzidas pelos antiepiléticos são frequentemente opostas aos efeitos gerados pelas mutações. Entretanto, dada à incapacidade de cura dos fármacos disponíveis atualmente, o grande desafio para as pesquisas científicas é a descoberta de um tratamento capaz de prevenir ou reverter a epilepsia.

Palavras-chave: crise epilética; canais iônicos; canalopatias.

ABSTRACT

Several decades have been devoted to study of epilepsy pathophysiology, but the knowledge in the area contributed to only a partial understanding of the mechanisms involved. Data from the World Health Organization indicate a epilepsy worldwide prevalence in about 50 million people. In Brazil, studies on the epilepsy epidemiological aspects are scarce, however, based on the latest census and worldwide prevalence, it is assumed that almost 2 million people are affected by the disease in the country. An epileptic seizure is a period of abnormal synchronous excitation of a neuronal population. The balance between control systems that prevent neurons from a excessive action potential discharge and other systems that facilitate excitation maintains the proper functioning of the central nervous system. Ion channels are involved in the process of neurons excitability and communication between them through the release of neurotransmitters, however, only recently has direct evidence of the importance of channels dysfunctions in natural emergence of this neuronal disorder. The genetic investigations led some epileptic syndromes were considered channelopathies and therefore increased the understanding of convulsive disorders pathophysiology. The epileptic channelopathies are caused by mutations in genes encoding ion channels, either voltage-gated ion channels (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} and Cl^-) as ligand-gated ion channels, such as nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) and ionotropic gamma-aminobutyric acid receptors (GABA_A). Generally, these mutations cause changes in channels electrophysiological properties leading to increased excitability or decreased inhibition. This imbalance in functioning of neural networks leads to seizures appearance, which is the most outstanding clinic manifestation of epilepsy. The antiepileptic drugs act on multiple molecular targets modulating the activity of voltage-sensitive ion channels (Na^+ and Ca^{2+} channel inhibitors and K^+ channel activators), increasing GABA_A receptors-mediated neuronal inhibition (GABA_A ergic modulators and drugs that increase the GABA availability) or decreasing synaptic excitation (glutamate receptor antagonists). The biophysical modifications in channels behavior that are induced by antiepileptic drugs are often opposite to the effects generated by mutations. However, given the inability to cure of currently available antiepileptic drugs, the major challenge for scientific research is the discovery of a treatment capable of prevent or reverse epilepsy.

Keywords: epileptic seizure; ion channels; channelopathies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Registros encefalográficos na epilepsia.....	23
Figura 2 – Espícula interictal em meio a uma atividade normal registrada no EEG	33
Figura 3 – Conexões excitatórias no hipocampo	34
Figura 4 – Atividade do tipo “espícula e onda” característica das crises de ausência	35
Figura 5 – Estrutura dos canais de Na^+ sensíveis à voltagem	39
Figura 6 – Estrutura dos canais de K^+ sensíveis à voltagem	44
Figura 7 – Estrutura dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem	50
Figura 8 – Estrutura das proteínas ClC	53
Figura 9 – Estrutura dos receptores GABA_A	55
Figura 10 – Estrutura dos receptores nicotínicos da acetilcolina	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação das crises epiléticas 24

Quadro 2 – Síndromes eletroclínicas e outras epilepsias 25

LISTA DE ABREVIATURAS

ABE	Associação Brasileira de Epilepsia
ACh	acetilcolina
AMPA	ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico
ADLTE	epilepsia autossômica dominante com características auditivas
ADNFLE	epilepsia autossômica dominante noturna do lobo frontal
CAE	epilepsia de ausência da infância
Cav	canais de cálcio dependentes de voltagem
CBS	cistationina β -sintase
CE	crise epiléptica
CFTR	regulador de condutância transmembrana da fibrose cística
DDP	desvio despolarizante paroxístico
DPP	dipeptidil-peptidase
DS	síndrome de Dravet
EEG	eletroencefalograma
EPTP	epitempina
ERAD	degradação associada ao retículo endoplasmático
FAE	fármacos antiepilépticos
GABA	ácido γ -aminobutírico
GABA-T	transaminase do GABA
GAT-1	transportador 1 do GABA

GEFS+	epilepsia generalizada com crises febris <i>plus</i>
GEPD	epilepsia generalizada com discinesia paroxística
ILAE	Liga Internacional Contra Epilepsia
K _{2P}	canais de K ⁺ com dois domínios P
K _{Ca}	canal de K ⁺ ativado por Ca ²⁺
KChIPs	proteínas de interação com os canais de K ⁺
K _{ir}	canais de K ⁺ retificadores de influxo
K _v	canais de K ⁺ sensíveis à voltagem
Lgi1	proteína 1 rica em leucina ativada em glioma
LRR	regiões ricas em resíduos de leucina
Na _v	canais de Na ⁺ sensíveis à voltagem
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEPS	potencial excitatório pós-sináptico
PIPS	potencial inibitório pós-sináptico
SMEI	epilepsia mioclônica severa do lactente
SNC	sistema nervoso central
UFPB	Universidade Federal da Paraíba

OBS: as abreviaturas e símbolos utilizados neste trabalho e que não constam nesta relação, encontram-se descritas no texto ou são convenções adotadas universalmente.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	19
3 METODOLOGIA	21
4 CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES E FORMAS DE EPILEPSIA	23
5 EPIDEMIOLOGIA DA EPILEPSIA	28
6 FISIOPATOLOGIA DAS CRISES EPILÉPTICAS	31
7 CANALOPATIAS	38
7.1 Canais de Na⁺ sensíveis à voltagem	38
7.1.1 Na _v 1.1	40
7.1.2 Na _v 1.2	42
7.1.3 Na _v 1.3	43
7.1.4 Na _v β1	43
7.2 Canais de K⁺ sensíveis à voltagem	43
7.2.1 Canais M	45
7.2.2 Proteína Lgi1	47
7.2.3 K _{Ca} 1.1	48
7.3 Canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem	49
7.3.1 Ca _v 2.1	51
7.3.2 Ca _v 3.2	51
7.4 Canais de Cl⁻ sensíveis à voltagem	52
7.4.1 ClC-2	53
7.5 Receptores do ácido γ-aminobutírico	54
7.5.1 Subunidade α1	55

7.5.2 Subunidade $\gamma 2$	56
7.5.3 Subunidade $\beta 3$	57
7.6 Receptores nicotínicos da acetilcolina	57
7.6.1 Subunidade $\alpha 2$	59
7.6.2 Subunidade $\alpha 4$	59
7.6.3 Subunidade $\beta 2$	60
8 TERAPIA ANTIEPILÉPTICA	62
8.1 Carbamazepina	62
8.2 Fenitoína	63
8.3 Fenobarbital	63
8.4 Valproato de sódio	63
8.5 Etossuximida	64
8.6 Clonazepam	64
8.7 Lamotrigina	65
8.8 Gabapentina	65
8.9 Tiagabina	65
8.10 Vigabatrina	66
8.11 Felbamato	66
8.12 Lacosamida	66
8.13 Retigabina	67
9 PERSPECTIVAS PARA A TERAPIA ANTIEPILÉPTICA	69
REFERÊNCIAS	71

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Hipócrates, por volta dos anos 400 a.C., reconheceu a epilepsia como uma disfunção cerebral, indo contra a ideologia da época de que as crises eram maldições dos deuses. Ele escreveu o primeiro livro sobre epilepsia, “Sobre a Doença Sagrada”, uma das obras mais importantes do *Corpus hippocraticum*. Durante séculos, possessão, magia e bruxaria foram associadas à epilepsia. Em 1494 foi lançado o *Malleus Maleficarum*, um manual de caça às bruxas, onde as crises serviam como características para identificar as feiticeiras (MASIA; DEVINSKY, 2000). Depois de 2400 anos, a etiologia das epilepsias ainda não é totalmente compreendida, e as pesquisas e publicações científicas na área são constantes.

A Associação Brasileira de Epilepsia (ABE) (GUILHOTO; MUSZKAT; YACUBIAN, 2006), de acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) (FISHER et al., 2005), sugere a definição do termo epilepsia como sendo: distúrbio cerebral causado por predisposição persistente do cérebro a gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicossociais e sociais da condição, caracterizada pela ocorrência de pelo menos uma crise epilética.

A crise epilética (CE) é um período de excitação síncrona anormal de uma população de neurônios, de caráter interativo e autolimitado. O balanço entre sistemas de controle que impedem os neurônios de uma descarga de potencial de ação excessiva e outros que facilitam a excitação mantém o bom funcionamento do sistema nervoso. Mecanismos que perturbam o sistema de inibição ou promovem a excitação podem levar ao surgimento das crises (SCHARFMAN, 2007). Canais iônicos estão envolvidos com o processo de excitabilidade dos neurônios e de comunicação entre eles através da liberação de neurotransmissores. Logo, não é surpresa que mutações em genes que codificam esses canais e suas subunidades acessórias possuam um papel importante em várias desordens que se associam à hiper ou hipoexcitabilidade neuronal (STEINLEIN, 2004), incluindo as CE.

Objetivos

2 OBJETIVOS

Compilar informações sobre o envolvimento das canalopatias no processo fisiopatológico das crises epiléticas, juntamente com considerações acerca da terapia antiepilética que tem como alvo os canais iônicos.

Metodologia

3 METODOLOGIA

As fontes utilizadas para o desenvolvimento do trabalho foram de origem científica nas áreas da Neurologia e Farmacologia. As informações foram retiradas de artigos científicos publicados nos últimos 12 anos, pesquisados nos bancos de dados Medline/PubMed, Scielo, Scirus, Wiley Online Library e Science Direct, além de capítulos de livros.

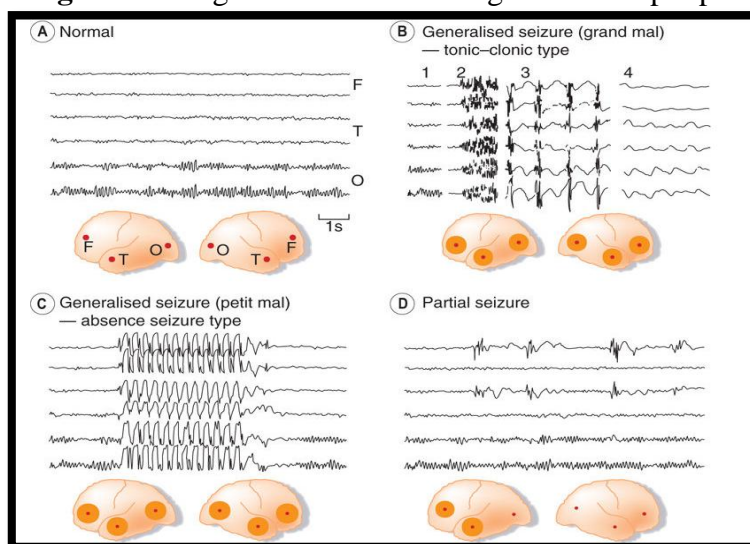
Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram: epilepsia, crises epilépticas, canais iônicos, canalopatias, fármacos antiepilépticos, epidemiologia, e suas respectivas traduções para o Inglês: *epilepsy*, *epileptic seizures*, *ion channels*, *channelopathies*, *antiepileptic drugs* e *epidemiology*.

Classificação

4 CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES E DAS FORMAS DE EPILEPSIA

As CE são classificadas em duas categorias (Quadro 1) baseadas na região do cérebro em que elas iniciam-se e o quão longe elas espalham-se, de acordo com informações do eletroencefalograma (EEG). As crises generalizadas originam-se de estruturas corticais ou subcorticais distribuídas em ambos os hemisférios e rapidamente são propagadas, adicionalmente possuindo uma subclassificação. Já as crises focais surgem de redes neuronais limitadas a um hemisfério, onde podem permanecer localizadas ou secundariamente generalizar-se (Figura 1). Não possuem uma classificação natural, pois são descritas de acordo com as suas manifestações clínicas (BERG et al., 2010).

Figura 1 – Registros eletroencefalográficos na epilepsia.



Fonte: RANG et al., 2011.

Vários sinais e sintomas caracterizam as CE e, embora possam ocorrer simultaneamente durante as crises, quase sempre um deles é predominante. As manifestações clínicas classificam as crises em cinco categorias: de esfera sensorial (sintomas somatossensoriais, visuais, auditivos, olfatórios, etc.), de esfera motora (simples e complexas), de esfera autonômica, crises com perda de consciência (crises dialépticas) e crises especiais (crises astáticas, atônicas, hipomotoras, etc.) (LÜDERS et al., 1998).

A etiologia da epilepsia é dividida em três tipos de causa: primária, secundária e criptogênica. O termo primário se aplica aos casos em que a epilepsia é atribuída a um defeito genético conhecido ou presumido e tem como sintoma principal a crise. A causa secundária é conceituada como sendo um distúrbio estrutural ou metabólico, ou uma

doença, que através de estudos tem sido relacionado a um aumento considerável do risco de desenvolver epilepsia. E quando a natureza da causa da epilepsia não é explicada, ela é dita criptogênica (BERG et al., 2010).

Existem pelo menos quatro grupos em que as formas de epilepsia podem ser organizadas – síndromes eletroclínicas, constelações distintas, epilepsias não síndrômicas de causa secundária e epilepsias criptogênicas (Quadro 2).

As síndromes são um restrito grupo de entidades clínicas identificadas, de maneira confiável, por um conjunto de manifestações eletroclínicas, podendo ser crises generalizadas, focais ou ambas, que define uma condição epiléptica única. Por outro lado, as constelações são condições clínicas distintas das síndromes por não terem fortes componentes genéticos no desenvolvimento, mas sim lesões específicas ou outras causas que tem relevância no tratamento clínico, particularmente a cirurgia (BERG et al., 2010). É importante frisar que o agrupamento das síndromes eletroclínicas não reflete etiologia.

Quadro 1 – Classificação das crises epiléticas.

Crises generalizadas
Tônico-clônica (em qualquer combinação)
Ausência
Típica
Atípica
Ausências com características especiais
Ausência Mioclônica
Mioclonia Palpebral
Mioclônica
Mioclônica
Mioclônica Atônica
Mioclônica Tônica
Clônica
Tônica
Atônica
Crises focais
Simples
Complexas
Crises focais secundariamente generalizadas
Crises não classificadas
Espasmos epiléticos

Fonte: Adaptado de BERG et al., 2010.

Quadro 2. Síndromes eletroclínicas e outras epilepsias.

Síndromes eletroclínicas organizadas pela idade de início

Período neonatal

Epilepsia familiar benigna neonatal
Encefalopatia mioclônica precoce
Síndrome de Ohtahara

Lactente

Epilepsia do lactente com crises focais migratórias
Síndrome de West
Epilepsia mioclônica do lactente
Epilepsia benigna do lactente
Epilepsia familiar benigna do lactente
Síndrome de Dravet
Encefalopatia mioclônica em distúrbios não progressivos

Infância

Epilepsia generalizada com crises febris *plus* (podem começar no lactente)
Síndrome de Panayiotopoulos
Epilepsia com crises mioclônico atônicas (previamente astáticas)
Epilepsia benigna com descargas centrotemporais
Epilepsia autossômica-dominante noturna do lobo frontal
Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut)
Epilepsia com ausências mioclônicas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatia epiléptica com espícula-onda contínua durante sono
Síndrome de Landau-Kleffner
Epilepsia de ausência da infância

Adolescência – Adulto

Epilepsia de ausência juvenil
Epilepsia mioclônica juvenil
Epilepsia com crises generalizadas tônico-clônicas somente
Epilepsias mioclônicas progressivas
Epilepsia autossômica dominante com características auditivas
Outras epilepsias familiares do lobo temporal

Relação menos específica com a idade

Epilepsia familiar focal com focos variáveis
Epilepsias reflexas

Constelações distintas

Epilepsia mesial temporal com esclerose hipocampal

Síndrome de Rasmussen

Crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico

Epilepsia-hemiconvulsão-hemiplegia

Epilepsias atribuídas à causa estrutural/metabólica

Malformações do desenvolvimento cortical (hemimegalencefalia, heterotopia, etc.)

Síndromes neurocutâneas (complexo esclerose tuberosa, Sturge-Weber, etc.)

Tumor

Infecção

Trauma

Angioma

Insultos perinatais

Acidente vascular cerebral

Epilepsias de causa desconhecida

Crises benignas neonatais

Crises febris

Fonte: Adaptado de BERG et al., 2010.

Epidemiologia

EPIDEMIOLOGIA DA EPILEPSIA

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam uma prevalência mundial da epilepsia por volta de 50 milhões (0,4-1%) de pessoas, onde aproximadamente 90% delas vivem em países em desenvolvimento. A taxa de incidência anual nos países desenvolvidos varia de 40-70/100.000 habitantes, enquanto que nas regiões em desenvolvimento esse valor pode dobrar (WHO, 2012).

Alguns estudos internacionais exibem uma incidência anual que varia de 30-70/100.000: Dinamarca (68,8/100.000) (CHRISTENSEN et al., 2007), Nova Iorque (38,6/100.000) (BENN et al., 2011), Islândia (33,3/100.000) (OLAFSSON et al., 2005) e Holanda (30/100.000) (KOTSOPOULOS et al., 2005). Tendo como referência a idade, a incidência de epilepsia tem dois picos, um nas duas primeiras décadas de vida e o outro após os 60 anos de idade (SMITHSON; WALKER, 2012). No mesmo estudo realizado na Holanda, a incidência de epilepsia em pessoas com idade acima de 65 anos aumentou para 62/100.000 (KOTSOPOULOS et al., 2005). Já numa pesquisa realizada num distrito rural no Quênia, entre crianças de 6-9 anos, a taxa de incidência anual foi de 187/100.000 (MUNG'ALA-ODERA et al., 2008).

O aumento nos índices de incidência e prevalência pode estar atrelado a fatores como baixa condição socioeconômica, acesso limitado aos serviços de saúde e fatores ambientais, tal qual a neurocisticercose (BANERJEE; FILIPPI; HAUSER, 2009). Valença e Valença (2000) e Freitas et al. (2005), em estudos realizados no nordeste brasileiro, encontraram uma prevalência de neurocisticercose entre pacientes com CE de 8,8 e 5,4%, respectivamente, sendo, no primeiro estudo, a etiologia mais frequente nos pacientes com idade inferior a 45 anos.

Estudos nacionais sobre os aspectos epidemiológicos da epilepsia são escassos, principalmente os que abordam incidência. Calvano et al. (2010) demonstraram uma prevalência de 2,4% na cidade de Maceió-AL, Gomes et al. (2002) encontraram uma prevalência de 0,5% de epilepsia ativa numa comunidade de baixa renda da cidade do Rio de Janeiro-RJ e Borges et al. (2004) determinaram a prevalência na cidade de São José do Rio Preto-SP, com taxa de 0,8%. O estado do Rio Grande do Sul foi o único contemplado com estudos de incidência e prevalência. Um trabalho com crianças menores de cinco anos na cidade de São José do Norte evidenciou uma prevalência de crises epiléticas de 4,5%

(2007), enquanto que na cidade de Passo Fundo foi encontrada uma taxa de incidência de epilepsia de 7/100.000 crianças (NUNES; GEIB, 2011).

A grande maioria dos trabalhos não permite generalizações, pois foram realizados em pequenas populações, e a disparidade entre os resultados pode ser atribuída às variações na metodologia e à estrutura da população (BANERJEE; FILIPPI; HAUSER, 2009). Baseado no último censo demográfico (IBGE, 2012) e na prevalência mundial de epilepsia (1%) supõe-se que 1.907.327 pessoas sejam acometidas pela doença no Brasil.

Fisiopatologia

6 FISIOPATOLOGIA DAS CRISES EPILÉPTICAS

As CE refletem uma atividade elétrica hipsíncrona anormal de uma rede de neurônios, causada por um desequilíbrio entre os mecanismos de excitação e inibição do sistema nervoso central (SNC) (McCORMICK; CONTRERAS, 2001; ENGELBORGHES; D'HOOGE; DE DEYN, 2000). A geração das crises é denominada ictogênese, enquanto que epileptogênese refere-se à cascata de eventos que culmina com a transformação de uma rede neuronal normal em uma rede hiperexcitável capaz de gerar crises espontâneas e recorrentes, incluindo neurodegeneração, neurogênese, ativação de células gliais, invasão de células inflamatórias, mudanças na matriz extracelular, dentre outros (PITKÄNEN; LUKASIUK, 2009).

Fundamentalmente, o SNC é uma função do seu “milieu” iônico, onde os gradientes elétricos e químicos criam o cenário para a atividade elétrica. Um exemplo disso é o potencial de repouso das membranas, que é configurado normalmente para que os neurônios não disparem constantemente, mas está próximo o suficiente do limiar de ação que ainda é possível os neurônios dispararem, visto que a geração do potencial de ação é essencial para o funcionamento do SNC. O controle do potencial de repouso, portanto, se torna crítico para a prevenção de descargas elétricas excessivas que são tipicamente associadas às CE (SCHARFMAN, 2007).

O potencial de membrana resulta da separação de cargas positivas e negativas através da membrana do neurônio, com maior concentração intracelular de íons potássio (K^+) e magnésio (Mg^{2+}), e uma concentração extracelular maior de íons sódio (Na^+), cálcio (Ca^{2+}) e cloreto (Cl^-). O balanço entre essas cargas origina um potencial transmembrana de repouso entre -60 mV e -70 mV (SCHARFMAN, 2007). O fluxo transitório desses íons e a posterior mudança no potencial de membrana (despolarização ou hiperpolarização) só são possíveis devido aos canais iônicos.

A comunicação entre os neurônios ocorre com a liberação de um neurotransmissor de um terminal axônico pré-sináptico, que ao ligar-se ao seu receptor na membrana pós-sináptica, provoca alterações no potencial de membrana do terminal pós-sináptico. Em uma sinapse excitatória, o neurotransmissor provoca o influxo de íons Na^+ na célula pós-sináptica, através de canais específicos, produzindo uma despolarização chamada de potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). Já numa sinapse inibitória, o neurotransmissor

gera o influxo de íons Cl^- , produzindo uma hiperpolarização chamada de potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) (BADAWEY; HARVEY; MACDONELL, 2009).

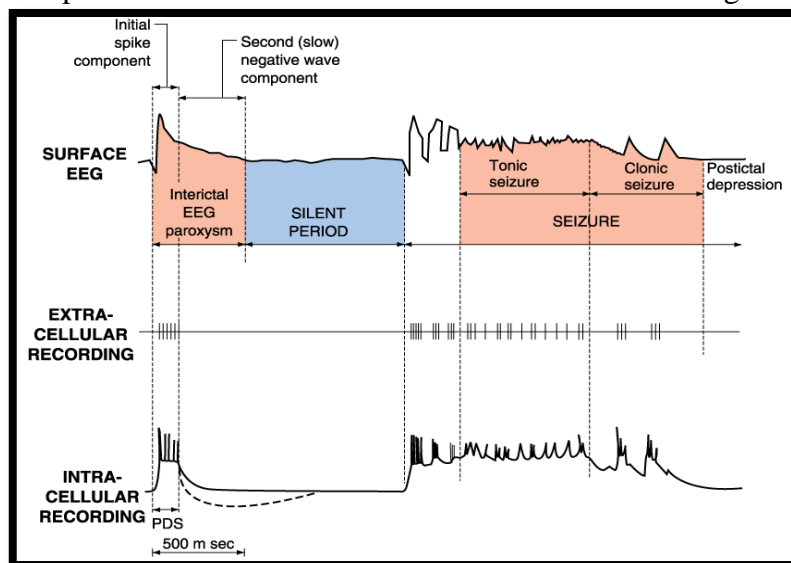
O potencial de ação ocorre quando o potencial da membrana da célula nervosa passa de -70 mV para valores positivos (geralmente 30 mV) em alguns milissegundos, e é mediado por canais iônicos sensíveis à voltagem. Um PEPS provoca a abertura de canais de Na^+ sensíveis à voltagem, fazendo com que o influxo de Na^+ ultrapasse o efluxo de íons K^+ , e cargas positivas se acumulem dentro dos neurônios, causando a despolarização. Posteriormente, ocorre estimulação retardada de canais de K^+ sensíveis à voltagem, com aumento do efluxo desse íon, e diminuição do influxo de íons Na^+ . O efluxo líquido de cargas positivas leva o potencial de membrana de volta ao repouso (BADAWEY; HARVEY; MACDONELL, 2009).

O aumento na excitabilidade neuronal é uma característica comum a todas as síndromes epiléticas (ENGELBORGHES; D'HOOGHE; DE DEYN, 2000). Nas crises focais, a unidade identificável mais simples da atividade ictogênica no SNC é a espícula interictal. Espículas interictais são picos grandes e breves vistos no EEG que ocorrem de maneira isolada em meio a uma atividade normal (Figura 2). Denotam o local onde houve ruptura do bom funcionamento dos circuitos corticais e como tais são úteis para o diagnóstico e localização da crise subjacente, mas como são frequentemente contidas dentro de um determinado foco, não induzem patologia sintomática. O registro intracelular correlacionado às espículas é chamado de desvio despolarizante paroxístico (DDP) (McCORMICK; CONTRERAS, 2001) e é visto primeiro em um subconjunto de neurônios piramidais localizados na camada V do córtex e na região CA3 do hipocampo, capazes de gerar intrinsecamente explosões de dois a cinco potenciais de ação depois de uma ativação por uma breve despolarização (JEFFERYS, 1994).

O DDP exhibe uma explosão de várias despolarizações sustentadas e repetitivas com duração de dezenas de milissegundos, geradas pela soma dos múltiplos PEPS e mediadas por receptores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA), ou seja, uma ação anormalmente exagerada e prolongada do glutamato (BADAWEY; HARVEY; MACDONELL, 2009). Durante a atividade ictal ocorre aumento da concentração extracelular de K^+ nas áreas hiperexcitáveis, com diminuição do seu efluxo e despolarização, que resulta na ativação de correntes de íons Ca^{2+} (DICHTER, 1997). A ativação das correntes de íons Na^+ e Ca^{2+} nos dendritos medeia a geração de potenciais de ação lentos que proporcionam a

despolarização sustentada do soma e do segmento inicial do axônio, assim promovendo os disparos repetitivos durante a explosão (TRAUB; JEFFERYS, 1994). O encerramento do DDP é mediado pela ativação do efluxo de íons potássio, do influxo de íons cloreto, e das correntes inibitórias dos receptores GABA_A e GABA_B, contribuindo para a prolongada hiperpolarização (McCORMICK; CONTRERAS, 2001).

Figura 2 – Espícula interictal em meio a uma atividade normal registrada no EEG.



Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012.

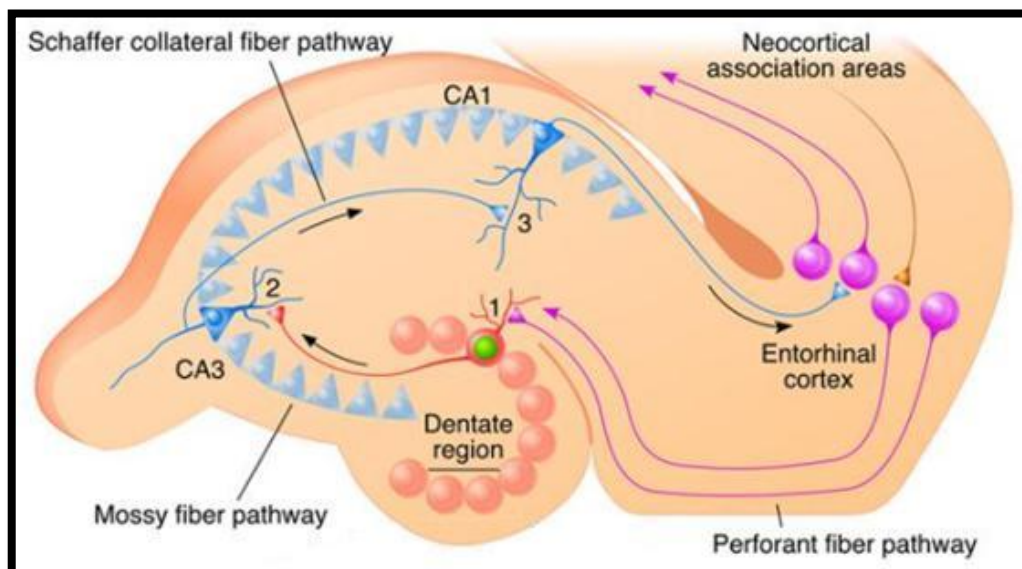
No neocórtex, células piramidais corticais de todas as camadas projetam-se localmente e para as outras camadas, conectando outras células piramidais (ou neurônios estrelados espinhosos na camada IV) tão bem quanto interneurônios GABAérgicos (McCORMICK; CONTRERAS, 2001).

O hipocampo (arquicórtex) também contém uma rede de neurônios piramidais interconectados regulados por interneurônios inibitórios. Além do circuito tri-sináptico, formado pelas células granulares do giro denteado, pelos neurônios piramidais de CA3 e CA1, existem conexões excitatórias com outras estruturas corticais, tais como o subículo e o córtex entorrinal (Figura 3). Todas essas conexões permitem a rápida disseminação da descarga anormal para outras áreas adjacentes do córtex se o foco ictogênico for forte o suficiente (McCORMICK; CONTRERAS, 2001).

Durante a transição das crises focais para crises generalizadas secundárias (o subtipo tônico-clônica é a mais comum) o paciente pode apresentar uma crise focal, um alerta consciente da propagação da crise. Quando a atividade convulsiva propaga-se e afeta

ambos os hemisférios, o paciente geralmente perde a consciência. A fase inicial da convulsão tônico-clônica está associada a uma diminuição súbita da inibição GABAérgica, que leva a uma explosão de descargas de vários segundos de duração. Essa descarga rápida e sustentada manifesta-se clinicamente como contração dos músculos de todo o corpo, sendo designada como fase tônica. Por fim, quando a inibição mediada pelo GABA começa a ser restaurada, a excitação mediada por AMPA e por NMDA começa a oscilar com o componente inibitório. Esse padrão oscilatório resulta em movimentos clônicos (contração dos 4 membros). Com o decorrer do tempo, passa a prevalecer a inibição mediada pelo GABA, e o paciente permanece inconsciente durante o período de depressão pós-ictal até a normalização da função cerebral (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009).

Figura 3 – Conexões excitatórias no hipocampo.



Fonte: www.netnature.files.wordpress.com. Acesso em: 13/03/2013.

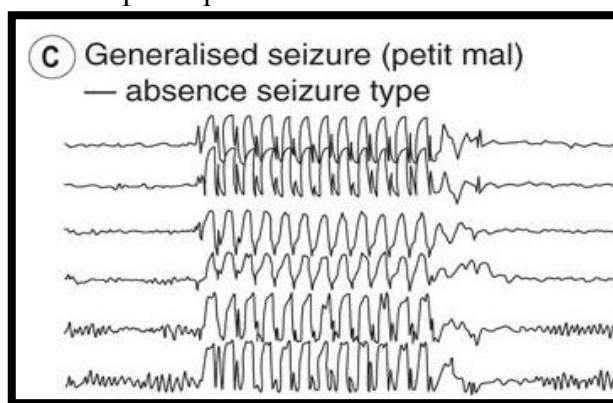
Apenas o aumento na excitabilidade neuronal não é suficiente para provocar ictogênese, a sincronização da rede neuronal também se faz necessária. As sinapses glutamatérgicas e interações não sinápticas, como as junções comunicantes (*gap junctions*), entre neurônios piramidais são mecanismos que podem levar à sincronização. O papel das sinapses excitatórias foi aferido pelo registro, *in vitro*, de um PEPS “gigante” durante descargas epiléticas, e pela capacidade de reduzir ou bloquear totalmente essas descargas com o uso de antagonistas de receptores do glutamato do tipo AMPA ou NMDA (TRAUB; CUNNINGHAM; WHITTINGTON, 2011). As junções comunicantes, por sua

vez, permitem um fluxo de corrente de baixa resistência entre uma célula e outra, de modo que os neurônios acoplados são rapidamente sincronizados (SCHARFMAN, 2007).

Mais um mecanismo de sincronização envolve, paradoxalmente, os interneurônios GABAérgicos que inervam os dendritos dos neurônios piramidais corticais, como as células em cesto. A descarga de um único interneurônio pode hiperpolarizar sincronicamente uma população de células piramidais. A hiperpolarização ativa canais de Ca^{2+} do tipo T, relativamente inativos ao potencial de repouso, e o efeito é uma despolarização (COBB et al., 1995), associada com um aumento na concentração extracelular de potássio (GNATKOVSKY et al., 2008). A despolarização mediada pelos receptores GABA_A combina-se com o efeito excitatório das sinapses glutamatérgicas para assegurar a sincronidade. Essa conclusão decorre da capacidade de antagonistas desse receptor inibirem a descarga síncrona dessa população de estruturas corticais (AVOLI; CURTIS, 2011).

Outra rede neuronal envolvida com o processo de ictogênese é a rede tálamo-cortical. Esta rede está relacionada às crises de ausência, uma crise generalizada primária, que é caracterizada no EEG por uma atividade do tipo “espícula e onda”, ligeiramente semelhantes aos padrões gerados durante o sono de ondas lentas (Figura 4). A manifestação clínica característica das crises de ausência é a interrupção súbita da consciência, frequentemente acompanhada de olhar fixo e perplexo e sintomas motores ocasionais, como piscar rápido e estalar dos lábios (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009).

Figura 4 – Atividade do tipo “espícula e onda” característica das crises de ausência.



Fonte: Adaptado de RANG et al., 2011.

Células piramidais corticais e células tálamo-corticais formam mutuamente conexões excitatórias reguladas pela ativação de interneurônios GABAérgicos dentro do

tálamo e do córtex, e de neurônios talâmicos reticulares. Uma explosão de potenciais de ação em um neurônio tálamo-cortical ativa a rede cortical, que gera uma forte onda de ativação através das conexões excitatórias. Esta corrente ativa fortemente os neurônios GABAérgicos locais e os neurônios talâmicos reticulares, gerando uma ritmicidade causada por retroalimentação oscilatória entre o córtex e o tálamo (McCORMICK; CONTRERAS, 2001).

A formação de correntes de K^+ , a ativação dos receptores $GABA_A$ e $GABA_B$ e a inativação de correntes despolarizantes, resultam na interrupção da atividade nessa rede. Aproximadamente 300 ms depois, ocorre ativação dos canais de Ca^{2+} do tipo T durante o estado de vigília, expressos em alta densidade nos neurônios tálamo-corticais, mas que deveriam estar ativos apenas durante o sono. Essa ativação permite a formação de espículas de baixo limiar que geram explosões de potenciais de ação dependentes de Na^+ , iniciando o próximo ciclo de oscilação. Isso ocorre porque os canais de Ca^{2+} do tipo T são inativos no potencial de repouso da membrana e se recuperam do estado inativo quando a célula está hiperpolarizada (McCORMICK; CONTRERAS, 2001; GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009).

Canalopatias

7 CANALOPATIAS

Canais iônicos são proteínas transmembranares especificamente adaptadas para regular o fluxo de íons através da membrana celular, e são ativados por mudanças no potencial de membrana e/ou pela ligação de moléculas específicas. Eles consistem, basicamente, de um poro formado por subunidades principais e várias subunidades acessórias, submetidas a influências regulatórias e da microvizinhança. A composição diferencial das subunidades leva à formação de canais com diferentes permeabilidades e afinidades aos ligantes (AVANZINI; FRANCESCHETTI; MANTEGAZZA, 2007). Como mostrado, os canais iônicos fornecem a base para os processos de hiperexcitabilidade e sincronidade neuronais – os eventos-chave para a ictogênese – e qualquer mau funcionamento do canal pode diretamente alterar a eletrofisiologia cerebral e levar ao desenvolvimento das CE (LERCHE; JURKAT-ROT; LEHMANN-HORN, 2001).

Canalopatias são doenças autoimunes ou hereditárias resultantes de uma atividade defeituosa de um canal iônico específico. As desordens hereditárias são causadas por mutações em genes que codificam essas moléculas (COOPER; LY, 2003), tanto os canais sensíveis à voltagem (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^-), quanto os sensíveis aos ligantes, como o receptor nicotínico da acetilcolina (nAChR), receptor GABA_A do GABA e os receptores AMPA e NMDA do glutamato. A relação entre os fatores genéticos e o fenótipo da doença determina a classificação das epilepsias em monogênicas, quando a mutação em um único *locus* gênico é responsável pelo estabelecimento da desordem; e em poligênicas, quando o componente genético apenas determina um limiar de susceptibilidade (GITAÍ et al., 2008).

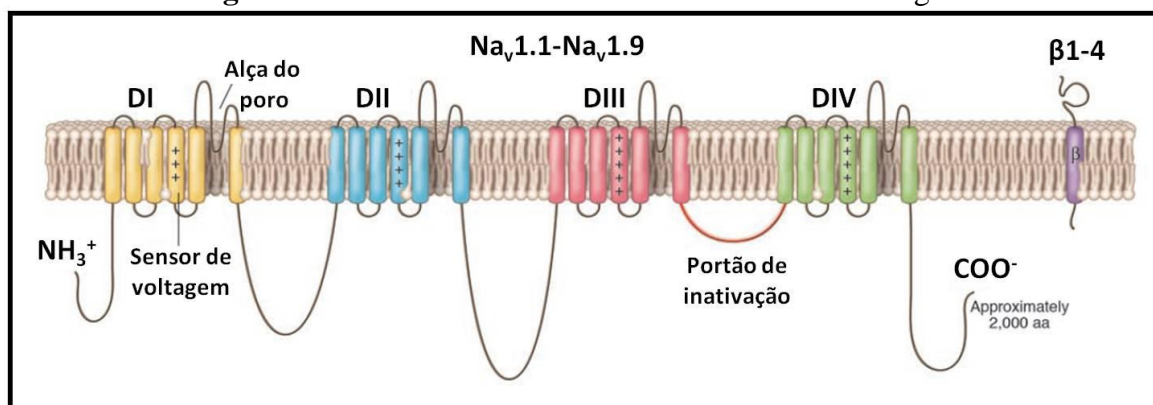
As investigações genéticas, não só farão com que algumas síndromes epiléticas sejam consideradas canalopatias, aumentando o entendimento da fisiopatologia dos transtornos convulsivos, mas também poderão determinar novos alvos para a farmacoterapia (WEBER; LERCHE, 2008).

7.1 Canais de Na^+ sensíveis à voltagem (Na_v)

Os Na_v são essenciais para a iniciação e propagação do potencial de ação nas células excitáveis, incluindo neurônios, músculo e células neuroendócrinas. Consistem em um poro formado por uma subunidade α associada com subunidades β auxiliares. A

subunidade α contém aproximadamente 2.000 resíduos de aminoácidos, organizada em quatro domínios homólogos (DI-DIV), cada qual com seis α -hélices transmembranares (S1-S6) e uma alça do poro adicional localizado entre os segmentos S5 e S6, e domínios N-terminal e C-terminal citoplasmáticos. O segmento S4 contém resíduos de aminoácidos carregados positivamente a cada três posições e iniciam a ativação do canal em resposta à despolarização da membrana. A alça citoplasmática entre o DIII e DIV serve como um portão de inativação, bloqueando o canal durante despolarização sustentada da membrana (CATTERALL; GOLDIN; WAXMAN, 2005).

Figura 5 – Estrutura dos canais de Na^+ sensíveis à voltagem.



Fonte: Adaptado de MEISLER; KEARNEY, 2005.

Cada subunidade α está associada com uma ou mais subunidades β , onde os Na_v do SNC e do coração contém subunidades $\beta 1$ até $\beta 4$, entretanto, os canais do músculo esquelético apenas a subunidade $\beta 1$ (YU et al., 2003). A subunidade $\beta 2$ ou $\beta 4$ está associada à subunidade α através de uma ligação de dissulfeto, enquanto que a $\beta 1$ ou $\beta 3$ está ligada não-covalentemente. Cada subunidade auxiliar é formada por um único segmento transmembrana, um N-terminal extracelular semelhante ao domínio de imunoglobulina (Ig) e um C-terminal citoplasmático curto. Essas subunidades estão envolvidas com a interação com moléculas de adesão celular, a matriz extracelular e o citoesqueleto (MANTEGAZZA; CATTERALL, 2010).

A nomenclatura do canal consiste no símbolo químico do principal íon permeável com o principal regulador fisiológico subscrito (voltagem – Na_v). O número que se segue indica a subfamília do gene (apenas $\text{Na}_v 1$), e o próximo número identifica a isoforma específica do canal (ex.: $\text{Na}_v 1.1$) (CATTERALL; GOLDIN; WAXMAN, 2005). Nove subunidades α ($\text{Na}_v 1.1$ - $\text{Na}_v 1.9$) e quatro subunidades β ($\text{Na}_v \beta 1$ - $\text{Na}_v \beta 4$) foram identificadas.

Na_v1.1-Na_v1.3, Na_v1.6, codificados pelos genes SCN1A-SCN3A e SCN8A respectivamente; e Na_vβ1-Na_vβ4 (SCN1B-SCN4B) são expressos no SNC (MANTEGAZZA; CATTERALL, 2010).

7.1.1 Na_v1.1 (gene SCN1A – cromossomo 2q24.3)

Mais de 700 mutações no Na_v1.1 tem sido relacionadas às síndromes epiléticas. Aproximadamente trinta mutações, todas *missense*, foram reportadas em famílias com Epilepsia Generalizada com Crises Febris *Plus* (GEFS+) (SCAYG; GOLDIN, 2010). Essa síndrome é uma epilepsia mais leve em que a criança apresenta crises febris, evoluindo para epilepsia generalizada na fase adulta (CAMFIELD; CAMFIELD, 2002).

As mutações *missense* definem-se pela codificação de um aminoácido diferente do normal (substituição de um nucleotídeo em um determinado códon) e estão associadas, paradoxalmente, ao aumento e diminuição da atividade do canal de Na⁺ nos modelos experimentais.

Lossin et al. (2002) estudaram os efeitos de três mutações nos resíduos de aminoácidos T875M, W1204R e R1648H (a primeira letra representa o aminoácido original, o número refere-se a posição e a última letra ao novo aminoácido) em células não neuronais e a anormalidade funcional comum observada foi uma inativação do canal prejudicada, levando ao aumento da corrente persistente de Na⁺. Esta corrente persistente diminui o limiar para o disparo de potenciais de ação, o que resulta diretamente em hiperexcitabilidade. Spanpanato et al.(2004) identificaram uma mutação em um resíduo de aspartato (D1866Y) do C-terminal da subunidade α do Na_v1.1 em uma pequena família com GEFS+, na Itália. Em oócitos de *Xenopus*, essa mutação diminuiu a modulação da subunidade α pela β1 e provocou um desvio positivo na dependência à voltagem da inativação do canal, suficiente para levar à hiperexcitabilidade. Para uma análise mais detalhada dos efeitos das mutações *in vivo*, Tang et al. (2009), criaram um modelo de rato transgênico com cromossomo artificial bacteriano (*BAC transgene strategy*) que expressa a mutação no resíduo R1648H. Os animais transgênicos mostraram redução na corrente de Na⁺ e reforço na inativação lenta nos neurônios inibitórios. Deste modo, essa mutação causa um comprometimento seletivo da excitabilidade dos interneurônios GABAérgicos *in vivo*.

Outra síndrome relacionada com mutações no $\text{Na}_v1.1$ é a Epilepsia Mioclônica Severa do Lactente (SMEI) ou Síndrome de Dravet (DS). Mais de 600 mutações têm sido associadas a essa síndrome, onde mais da metade são mutações *nonsense* ou *frameshift* e o restante são *missense* (MEISLER; KEAMEY, 2005). SMEI é caracterizada por um início precoce, geralmente no primeiro ano de vida, com crises muitas vezes associadas à alta temperatura corporal, podendo evoluir para um estado de mal epilético e deterioração mental (ENGEL JR, 2001).

Nas mutações *nonsense*, um determinado códon de um resíduo de aminoácido é substituído por um códon de terminação. Algumas dessas mutações resultam da desaminação de dinucleotídeos CpG (nucleotídeo de citosina próximo a um nucleotídeo de guanina na sequência linear de bases do DNA), incluindo cinco CpGs localizados em um códon de arginina da classe CGA. A desaminação converte esse códon em UGA, um códon de terminação. Na mutação *frameshift*, há inserção ou deleção de pares de nucleotídeos (em número não múltiplo de 3). Dois tetranucleotídeos repetidos no SCN1A têm sido sítios desse tipo de mutação frente à deleção de uma cópia dessa repetição, produzindo uma proteína não só com várias mutações *missense* como com um número menor de aminoácidos. Ambas as mutações geram proteínas truncadas (MEISLER; KEAMEY, 2005).

Para gerar um modelo animal de SMEI, Yu et al. (2006), realizaram o *knockout* do gene SCN1A em ratos. Os ratos homozigotos ($\text{SCN1A}^{-/-}$) apresentaram ataxia e morreram duas semanas após o nascimento. Ratos heterozigotos ($\text{SCN1A}^{+/-}$) exibiram CE espontâneas e mortes esporádicas entre a terceira e quarta semanas de vida. A perda do $\text{Na}_v1.1$ não alterou a ativação ou a inativação sensíveis à voltagem dos canais de Na^+ nos neurônios hipocâmpais, entretanto, a densidade da corrente de Na^+ praticamente caiu pela metade nos interneurônios inibitórios, mas não nos neurônios piramidais excitatórios. Houve também *up-regulation* dos canais $\text{Na}_v1.3$, porém não foi suficiente para compensar a perda de corrente do $\text{Na}_v1.1$. Esses resultados sugerem que a redução da corrente de Na^+ nos interneurônios inibitórios GABAérgicos em heterozigotos pode ser a causa da hiperexcitabilidade que leva à epilepsia em pacientes com SMEI (YU et al., 2006). Outro estudo revelou que o *knockout* do SCN1A também reduziu a corrente de Na^+ e a excitabilidade de neurônios de Purkinje do cerebelo, contribuindo para a ataxia vista nos animais e humanos com SMEI e reforçando a ideia de que os $\text{Na}_v1.1$ são expressos majoritariamente nos neurônios GABAérgicos (KALUME et al., 2007).

Mutações *missense* também estão associadas à SMEI. Mutações R1648C e F1661S em linhagens celulares de mamíferos acarretaram em aumento na corrente de Na^+ devido à inativação prejudicada do canal (RHODES et al., 2004). Mutação na Arg-1648 já foi mostrada anteriormente e está relacionada à GEFS+ (CAMFIELD; CAMFIELD, 2002). Comparação direta entre R1648H e R1648C revelou que $\text{Na}_v1.1$ com R1648C exibe uma maior condutância ao Na^+ e uma menor inativação sensível à voltagem (RHODES et al., 2004), possivelmente devido a diferentes propriedades das cadeias laterais dos resíduos de aminoácidos mutados.

7.1.2 $\text{Na}_v1.2$ (gene SCN2A – cromossomo 2q24.3)

A Epilepsia Familiar Benigna do Neonato/Lactente (BFNIS) tem início entre dois dias e três meses após o nascimento e é causada por mutações *missense* no gene SCN2A, que codifica o canal $\text{Na}_v1.2$. Scalmani et al. (2006) estudaram o efeito funcional de quatro mutações (L1330F, L1563V, R223Q e R1319Q) em neurônios neocorticais transfectados em culturas primárias. A mutação L1330F substituiu um resíduo de leucina por fenilalanina na alça citoplasmática entre o S4 e S5 do DIII e causou um desvio positivo na inativação sensível à voltagem; a mutação L1563V introduziu um resíduo de valina no S2 do DIV do canal e causou um desvio negativo na ativação sensível à voltagem. R223Q e R1319Q substituíram um resíduo de arginina do S4 (sensor) do DI e DIII respectivamente, aumentando a corrente de Na^+ . Todos os efeitos são consistentes com a hiperexcitabilidade neuronal e causados pelo aumento na condutância do canal (SCALMANI et al., 2006).

Kamiya et al. (2004) descreveram pela primeira vez uma mutação *nonsense* em SCN2A em um paciente com uma epilepsia de difícil controle semelhante à SMEI. A mutação resultou em um códon de terminação logo após o resíduo Arg-102 (R102X), localizado no N-terminal do $\text{Na}_v1.2$, obtendo-se uma proteína truncada que termina antes da ocorrência do primeiro segmento transmembrana do DI. Os efeitos dessa mutação foram avaliados na linhagem celular HEK293 e os achados eletrofisiológicos sugeriram que os $\text{Na}_v1.2$ -R102X exercem um efeito negativo dominante nos canais normais levando ao quadro epiléptico do paciente (KAMIYA et al., 2004).

7.1.3 Na_v1.3 (gene SCN3A – cromossomo 2q24.3)

Apenas uma mutação foi descrita no gene SCN3A (K354Q) e foi descoberta em uma criança com uma epilepsia focal resistente aos fármacos antiepilépticos (HOLLAND et al., 2008). A mutação K354Q, que substitui um resíduo de lisina na alça que liga S5 e S6 do DI, foi estudada por Estacion et al. (2010) em neurônios hipocâmpais transfectados. Os resultados mostraram que houve aumento da corrente de Na⁺ no Na_v1.3, diminuição do limiar de ativação, e disparos espontâneos semelhantes a um desvio despolarizante paroxístico (DDP), fornecendo uma base para o processo de patogenicidade do primeiro caso de epilepsia ligada à mutação no Na_v1.3.

7.1.4 Na_vβ1 (gene SCN1B – cromossomo 19q13.11)

GEFS+ está também associada à uma mutação C121W no domínio Ig extracelular da subunidade β auxiliar dos canais de Na⁺ sensíveis à voltagem. Utilizando linhagens celulares de mamíferos, Meadows et al. (2002) observaram que a mutação *missense* C121W gerou uma diminuição da modulação da subunidade α pela β, levando a um aumento na atividade do canal nos potenciais de membrana hiperpolarizados, em comparação com células que expressam a subunidade β normal. A mutação ainda dificultou a interação com moléculas de adesão, evento crítico para a localização do canal. O comprometimento da inativação da subunidade α é o mecanismo que relaciona mutações no SCN1B com a hiperexcitabilidade neuronal na epilepsia (MEADOWS et al., 2002). Outras mutações (R85C e R85H) nessa subunidade já foram descobertas, além da relação de pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal (TLE) com a mutação C121W (SCHEFFER et al., 2007).

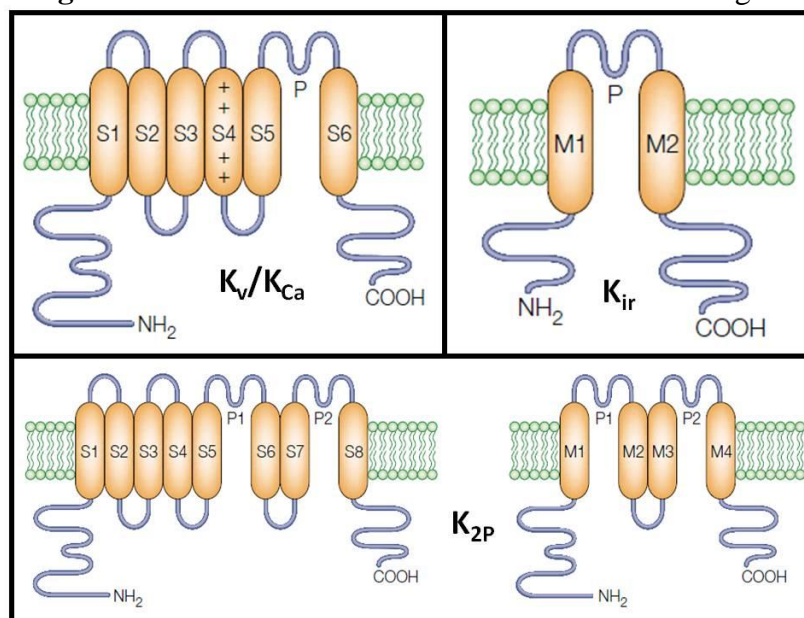
7.2 Canais de K⁺ sensíveis à voltagem

Os canais de potássio são proteínas integrais de membrana organizadas em tetrâmeros e formadas por subunidades α e auxiliares (MILLER, 2000). Todos os canais possuem uma região altamente conservada responsável pela seletividade ao íon K⁺, o

chamado domínio P, que consiste em duas α -hélices transmembrana e uma alça de poro entre elas. Os canais que possuem subunidades α com apenas um domínio P são divididos em dois grupos: aqueles que possuem seis segmentos transmembrana (6TM) e os que possuem apenas dois (2TM). Os 6TM incluem os canais de K^+ sensíveis à voltagem (K_v) e os canais de K^+ ativados pelo Ca^{2+} (K_{Ca}), que possuem um segmento TM extra (S0); os 2TM são representados pelos canais de K^+ retificadores de influxo (K_{ir}). Existem ainda canais com subunidades α contendo dois domínios P (K_{2P}), com oito e quatro segmentos transmembrana, que precisam apenas se dimerizar para formar o poro com quatro domínios P (BIGGIN; ROOSILD; CHOE, 2000).

As subunidades α dos canais K_v possuem seis segmentos transmembrana (S1-S6) com a alça do poro entre S5 e S6 (domínio P). O S4 possui papel na sensibilidade à voltagem do canal. O C-terminal e o N-terminal são citoplasmáticos, este último ainda possui uma região denominada domínio T1, com função de tetramerização das subunidades α e sítio de ligação da subunidade β ; e um domínio chamado “inactivation ball”, responsável pela rápida inativação do canal (BIGGIN; ROOSILD; CHOE, 2000). Essas subunidades formadoras do poro são agrupadas em doze subfamílias (K_v1 - K_v12), cada qual com suas diferentes isoformas (GUTMAN et al., 2005).

Figura 6 – Estrutura dos canais de K^+ sensíveis à voltagem.



Fonte: Adaptado de CHOE, 2002.

Os K_v apresentam subunidades acessórias transmembrana e citoplasmáticas, incluindo: subunidades β ($K_v\beta$), proteínas de interação com os canais de K^+ (KChIPs) e subunidades similares à dipeptidil-peptidase (DPPs) (NORRIS; FOEGER; NERBONNE, 2010). As subunidades β são proteínas solúveis que apresentam um N-terminal semelhante ao domínio “inactivation ball” das subunidades α e associam-se aos membros das subfamílias K_v1 e K_v4 . Três subfamílias ($K_v\beta1$ - $K_v\beta3$) são expressas no SNC e exibem a função de modular a inativação e a expressão dos canais em resposta a moléculas sinalizadoras (TORRES et al., 2007). As KChIPs (KChIP1-KChIP4) também são proteínas solúveis, sensíveis ao Ca^{2+} e modulam algumas atividades dos canais K_v4 , aumentando tanto a densidade na superfície celular quanto a cinética de recuperação do estado inativo (SHIBATA et al., 2003). A KChIP3 atua como um sensor de Ca^{2+} , e o influxo desse íon através de canais sensíveis à voltagem (Ca_v3) induz um desvio despolarizante na inativação sensível à voltagem, ligando assim o aumento da viabilidade do K_v4 ao aumento da concentração de Ca^{2+} no local (ANDERSON, 2010). As DPPs (DPP6 e DPP10) são glicoproteínas integrais de membrana com um N-terminal intracelular curto, um domínio transmembrana e um C-terminal extracelular longo. Sua função ainda não é conhecida, mas o domínio extracelular pode conferir propriedades de adesão celular e interações com outras proteínas (NADAL et al., 2003).

Funcionalmente os K_v influenciam no potencial de repouso da membrana e na repolarização após os potenciais de ação, atividades estas que os tornam relevantes na excitabilidade neuronal. Em consequência disso, mutações em genes que os codificam são causas de epilepsia (COOPER, 2010).

7.2.1 Canais M (genes KCNQ2 e KCNQ3 – cromossomos 20q13.3 e 8q24.22)

Genes KCNQ codificam cinco subunidades K_v7 ($K_v7.1$ - $K_v7.5$), onde quatro delas ($K_v7.2$ - $K_v7.5$) são expressas no SNC. Subunidades $K_v7.2$ (KCNQ2) e $K_v7.3$ (KCNQ3) formam um heterotetrâmero conhecido como canal M, um tipo de canal de K^+ sensível à voltagem de abertura e fechamento muito lentos. São inativados por receptores acoplados à proteína $G_{q/11}$, tal como receptores muscarínicos da acetilcolina M_1 e M_3 (BROWN; PASSMORE, 2009), daí o nome do canal. Canais M são expressos na região somatodendrítica de neurônios piramidais do córtex e hipocampo (COOPER et al., 2000),

e repolarizam a membrana da célula nervosa impedindo disparos repetitivos após os potenciais de ação, bem como suprimem a geração espontânea deles (BROWN; PASSMORE, 2009). Novas evidências sugerem que os $K_v7.2/K_v7.3$ também podem ser importantes reguladores da apoptose neuronal (ZHOU et al., 2011).

Mutações nos genes *KCNQ2* e *KCNQ3* são a causa de uma síndrome epiléptica rara, a Epilepsia Familiar Benigna Neonatal (BFNC), caracterizada pelo surgimento de crises generalizadas ou focais nos primeiros dias de vida e com remissão espontânea em um mês (ZIMPRICH et al., 2006). As mutações ocorrem principalmente nos segmentos transmembrana e no C-terminal.

Castaldo et al. (2002) avaliaram os efeitos funcionais da mutação R124W no $K_v7.2$ (*KCNQ2*) em oócitos de *Xenopus* co-expresso com um $K_v7.3$ normal. R124W é uma mutação *missense* que substitui um resíduo de arginina no domínio S4 por um de triptofano. Os pesquisadores observaram que os canais M exibiram uma abertura mais lenta, uma cinética de inativação mais rápida e diminuição na sensibilidade à voltagem, tudo isso sem alterações na densidade da expressão na superfície celular. Soldovieri et al. (2007) descreveram a mutação A196V do *KCNQ2*, também no domínio S4, e observaram que a mutação causou um desvio despolarizante na ativação sensível à voltagem. Todos os resultados sugerem que as alterações na cinética do canal M podem ser a causa da epilepsia nos neonatos.

Outro mecanismo de mutação no *KCNQ2* envolve um domínio de interação do $K_v7.2$ com a proteína calmodulina, uma subunidade auxiliar necessária para a funcionalidade dos canais M (WEN; LEVITAN, 2002). Richards et al. (2004) reportaram que a mutação R353G, localizada na região C-terminal, diminuiu a afinidade do canal pela calmodulina, sugerindo alteração na conformação estrutural do domínio. Por abolir a interação, diminuindo a ativação pela calmodulina, a mutação poderia causar uma redução da corrente do canal M e provocar efeitos na excitabilidade neuronal.

As mutações no $K_v7.3$ (*KCNQ3*), até hoje descobertas, localizam-se apenas na alça do poro (domínio P). Em 2008, Li et al. identificaram a quarta mutação (R330C) no *KCNQ3* relacionada à BFNC, em uma família chinesa. Sugiura et al. (2009) analisaram os efeitos da mutação W309R, previamente reportada, utilizando a linhagem celular HEK293 expressando o $K_v7.3$ mutante e o $K_v7.2$ normal. Os resultados obtidos mostraram que a mutação W309R comprometeu drasticamente a corrente de K^+ do canal M, sendo, portanto, a possível causa das crises nessa síndrome.

7.2.2 Proteína Lgi1 (gene LGI1 – cromossomo 10q23.33)

A proteína 1 rica em leucina inativada em glioma (Lgi1), produto do gene de mesmo nome e expressa principalmente no cérebro, consiste em um polipeptídeo formado por um peptídeo sinal N-terminal e dois domínios estruturais distintos: um domínio formado por três regiões ricas em resíduos de leucina (LRR) ladeadas por conjuntos conservados de resíduos de cisteína, e o outro domínio formado por sete regiões formadas por repetições de 50 aminoácidos (EPTP ou EAR). Possui duas isoformas, Lgi1 de cadeia longa e de cadeia curta, esta última possuindo apenas uma região EPTP (STAUB et al., 2002).

Pelo fato da Lgi1 apresentar baixos níveis de expressão em tumores de células gliais (gliomas), pensava-se que ela atuaria como um supressor de tumor, porém essa conclusão já foi descartada (PIEPOLI et al., 2006). Sua função permanece obscura, mas Senechal et al. (2005) mostraram que a Lgi1 é uma proteína secretada, e propõem que ela seja um importante fator para o desenvolvimento cerebral. No entanto, mutações no gene LGI1 foram identificadas como sendo uma causa da Epilepsia Autossômica Dominante com Características Auditivas (ADLTE), caracterizada como uma condição com idade média de início entre a adolescência, apresentando crises focais auditivas com generalização secundária, sem presença de anormalidades estruturais cerebrais e de evolução benigna (MICHELUCCI et al., 2003).

Chabrol et al. (2007) identificaram uma mutação *missense* L232P, na segunda região EPTP da Lgi1, em uma família com ADLTE e analisaram os mecanismos dessa e da mutação E383A, previamente reportada, em células PC12 semelhantes a neurônios. No lisado celular, os níveis de Lgi1-L232P, Lgi1-E383A e Lgi1 normal foram semelhantes, indicando que as mutações não alteraram a expressão da proteína. Todavia, somente Lgi1 normal foi detectada no meio de cultura, demonstrando que as mutações reduziram notavelmente a estabilidade ou secreção da Lgi1. Striano et al. (2008) chegaram a mesma conclusão ao estudarem a mutação I122K, utilizando células HEK293. A primeira mutação LGI1 que não afeta a secreção da Lgi1 foi descoberta por Striano et al. (2011), R407C não induziu grandes arranjos estruturais, mas poderia desestabilizar a interação com outras proteínas-alvo.

Schulte et al. (2006) mostraram que a proteína Lgi1 está associada ao K_v1.1, juntamente com K_v1.4 e K_vβ1, formando o complexo do canal de K⁺ do tipo A nos

terminais axônicos; e que a Lgi1 seletivamente previne a inibição do $K_v1.1$ pela subunidade $K_v\beta1$. Esses pesquisadores concluíram que mutações no gene *LGI1* tornaram a proteína incapaz de inibir a atividade da $K_v\beta1$, o que resultou em canais com uma cinética de inativação mais rápida. Sirerol-Piquer et al. (2006) evidenciaram que o principal efeito dessas mutações é a retenção da Lgi1 no retículo endoplasmático, impedindo-a de entrar no complexo de Golgi e na via secretória. Portanto, outra explicação plausível para os achados de Schulte et al. (2006) é de que somente os canais sem a proteína Lgi1 conseguem alcançar a superfície celular, já que o complexo contendo a Lgi1 estaria retido no retículo endoplasmático (SIREROL-PIQUER et al., 2006). No terminal pré-sináptico, a Lgi1 mutante falha em prevenir a rápida inativação do $K_v1.1$, o resultado é a despolarização da membrana do neurônio e o influxo de íons Ca^{2+} através de canais sensíveis a voltagem. O grande influxo de Ca^{2+} provoca uma maciça liberação de vesículas contendo glutamato, gerando a hiperexcitabilidade associada à ADTLE (CALEO, 2009).

7.2.3 $K_{Ca}1.1$ (gene *KCNMA1* – cromossomo 10q22.3)

Canais de K^+ ativados pelo Ca^{2+} (também conhecidos como canais BK, IK e SK) são tetrâmeros de subunidades α associadas a subunidades auxiliares β . Cada subunidade α contém sete domínios transmembrana (S0-S6), onde o S4 é o sensor de voltagem e o S0 além de colocar o N-terminal para o meio extracelular, contribui para as interações com as subunidades β . O grande C-terminal possui quatro domínios hidrofóbicos (S7-S10) e dois domínios de ligação ao Ca^{2+} : o domínio RCK (também sensível ao Mg^{2+}) e o “ Ca^{2+} bowl” (LATORRE; BRAUCHI, 2006). Essas características fazem com que os K_{Ca} sejam detectores de despolarizações e do aumento da concentração do Ca^{2+} , exercendo a função especializada de regular a excitabilidade em resposta à ativação de canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem (PETRIK; CHEN; BRENNER, 2009). As subunidades β possuem dois segmentos transmembrana e N-terminal e C-terminal intracelulares. Até hoje foram identificadas quatro isoformas ($\beta1$ - $\beta4$), onde $\beta2$ e $\beta3$ são expressas principalmente no cérebro (ORIO et al., 2002).

Em pacientes portadores de uma síndrome que associa Epilepsia Generalizada e Discinesia Paroxística (GEPD) foi identificada uma mutação *missense* (D434G) no $K_{Ca}1.1$, produto do gene *KCNMA1*. Essa mutação aumentou a sensibilidade do canal ao Ca^{2+} ,

produzindo uma maior corrente de potássio (DU et al., 2005). Yang et al. (2010) investigaram por qual mecanismo a mutação alterou a ativação sensível ao Ca^{2+} para resultar em ganho de função do canal. Para isso, utilizaram canais BK de ratos com a mutação D369G, que equivale a mutação D434G nos canais humanos, expressos em oócitos de *Xenopus*. Tanto a mutação D369G quanto o sítio de ligação ao Ca^{2+} , que é o resíduo D367, localizam-se dentro de uma região chamada AC no domínio RCK; e os resultados mostraram que a mutação provocou uma mudança dinâmica e conformacional nessa região, tornando-a mais rígida, o que levou os pesquisadores a conclusão de que uma região AC menos flexível pode ser mais efetiva na combinação da ligação ao Ca^{2+} para a ativação do canal (YANG et al., 2010). Du et al. (2005) propuseram que o aumento da atividade do $\text{K}_{\text{Ca}1.1}$ induz uma repolarização mais rápida do potencial de membrana após os potenciais de ação, permitindo que os neurônios disparem em um ritmo mais rápido, levando ao aumento da excitabilidade que resulta em GEPD.

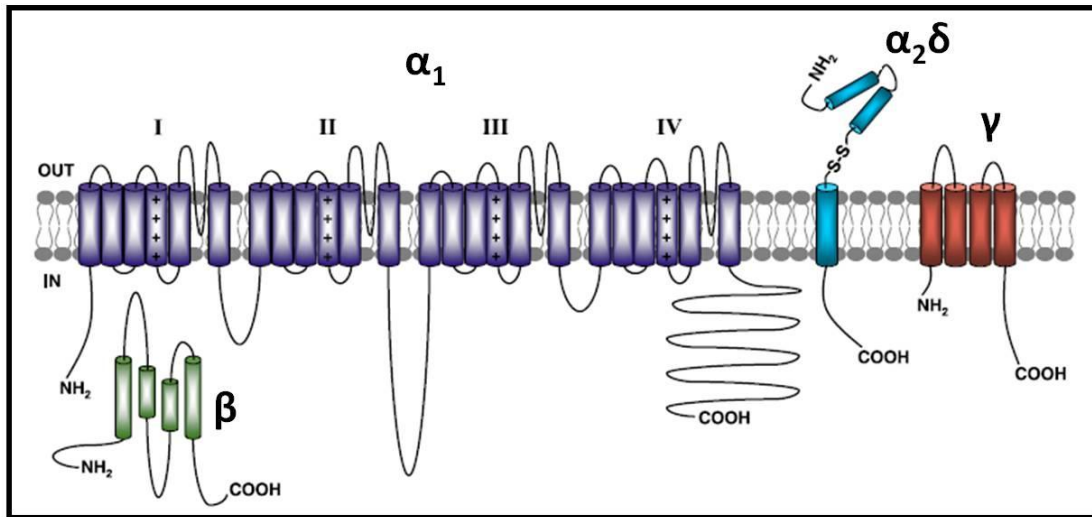
7.3 Canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem (Ca_v)

Em vários tipos celulares, os Ca_v medeiam o influxo de Ca^{2+} frente à despolarização da membrana e esse íon passa a atuar como um segundo mensageiro, participando de eventos intracelulares como contração, secreção, liberação de neurotransmissores e expressão gênica (CATTERALL, 2000).

A subunidade α_1 formadora do poro dos Ca_v é estruturalmente similar à subunidade α dos Na_v , possuindo quatro domínios homólogos (DI-DIV), cada qual com seis segmentos transmembrana (S1-S6), alça do poro entre S5 e S6 e N-terminal e C-terminal intracelulares. Em adição, esta subunidade está associada às subunidades auxiliares β , $\alpha_2\delta$ e γ (CATTERALL, 2000). A identificação numérica dos Ca_v é baseada na subfamília dos genes (1-3) que codificam as subunidades α_1 . De acordo com essa nomenclatura, canais Ca_v1 ($\text{Ca}_v1.1$ - $\text{Ca}_v1.4$) medeiam correntes de Ca^{2+} do tipo L; os Ca_v2 ($\text{Ca}_v2.1$ - $\text{Ca}_v2.3$) medeiam correntes dos tipos P/Q, N e R, respectivamente; e os Ca_v3 ($\text{Ca}_v3.1$ - $\text{Ca}_v3.3$) são responsáveis por correntes do tipo T (CATTERALL et al., 2005). O $\text{Ca}_v1.1$ é encontrado nas células musculares esqueléticas e é o único que se associa à subunidade γ ; todos os demais canais são encontrados nos neurônios e associam-se às subunidades β e $\alpha_2\delta$, com exceção dos Ca_v3 que são monômeros de subunidades α_1 . Os canais de Ca^{2+} ainda podem

ser classificados, de acordo com suas propriedades biofísicas, em canais ativado por alta voltagem (Ca_v1 e Ca_v2) e ativado por baixa voltagem (Ca_v3) (ADAMS; SNUTCH, 2007).

Figura 7 – Estrutura dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem.



Fonte: Adaptado de VACHER et al., 2008.

As subunidades β ($\text{Ca}_v\beta1$ - $\text{Ca}_v\beta4$) são proteínas intracelulares, formadas por um domínio SH3, um domínio GK e um domínio de interação com a subunidade α (AID), exercendo funções de regulação da expressão e da dependência à voltagem do canal (BURAEI; YANG, 2010). O peptídeo δ está ligado à membrana através de uma ponte de glicosil-fosfatidilinositol e ancora a grande subunidade α_2 , que é uma proteína extracelular, por uma ligação de dissulfeto (DAVIES et al., 2007). Subunidades $\text{Ca}_v\alpha_2\delta$ ($\alpha_2\delta1$ - $\alpha_2\delta4$) aumentam a corrente de Ca^{2+} por promover o tráfego de $\text{Ca}_v\alpha_1$ para a membrana plasmática (CANTI et al., 2005). Existem oito subunidades γ ($\gamma1$ - $\gamma8$) que se associam aos $\text{Ca}_v1.1$, todas com quatro segmentos transmembranares, N-terminal e C-terminal intracelulares, promovendo a diminuição da corrente de Ca^{2+} por causarem um desvio hiperpolarizante na inativação sensível à voltagem (BLACK, 2003).

A explosão de potenciais de ação no sistema tálamo-cortical é evocada pela ativação de canais Ca_v3 e é pensado que eles também dão origem as descargas do tipo espícula e onda, característico das crises de ausência (AVOLI; CURTIS, 2011). Recentemente, mutações pontuais nesses canais de Ca^{2+} foram identificadas em pacientes com epilepsia, fornecendo ferramentas que podem ser úteis na elucidação do envolvimento desses canais na fisiopatologia da doença. Entretanto, por essa desordem ser poligênica,

mutações em um único gene, tal qual o CACNA1H, pode nem sempre contribuir substancialmente para a fisiopatologia da epilepsia (ADAMS; SNUTCH, 2007).

7.3.1 Ca_v2.1 (gene CACNA1A – cromossomo 19p13.2-p13.1)

Alguns modelos de animais relacionam mutações na subunidade α_1 dos Ca_v2.1 com atividade epiléptica, mas em humanos poucas mutações foram identificadas, já que são principalmente associadas à Enxaqueca Hemiplégica Familiar e à Ataxia Episódica (PIETROBON, 2010). Em um garoto de 11 anos com um quadro de epilepsia generalizada, ataxia episódica e progressiva e déficit de aprendizagem foi identificada uma mutação *nonsense* (R1820X) no Ca_v2.1 que resultou em perda da região C-terminal e da atividade do canal (JOUVENCEAU, 2001). O primeiro caso familiar de epilepsia de ausência associada a uma mutação no CACNA1A foi identificado por Imbrici et al. (2004). Os pesquisadores encontraram a mutação *missense* E147K afetando o segmento S2 do DI e estudaram-na expressando-a, juntamente com as subunidades $\alpha_2\delta 1$ e $\beta 4$, em oócitos de *Xenopus*. Os resultados eletrofisiológicos mostraram que a mutação E147K causou uma redução sutil na atividade do canal, em comparação com a mutação R1820X, mas os autores sugerem que esse comprometimento pode ter um papel central no desenvolvimento das crises.

7.3.2 Ca_v3.2 (gene CACNA1H – cromossomo 16p13.3)

Variações genéticas no CACNA1H têm sido associadas à Epilepsia de Ausência da Infância (CAE), Epilepsia de Ausência Juvenil (JAE), Epilepsia Mioclônica Juvenil (JME) e Epilepsia Astática Mioclônica (MAE), mas não são suficientes para causar as síndromes (HERON et al., 2007). Mutações *missense*, anteriormente identificadas em pacientes com CAE, foram analisadas por Khosravani et al. (2004) utilizando células HEK293 transfectadas com canais Ca_v3.2. As mutações F161L e E282K resultaram em um desvio hiperpolarizante na ativação sensível à voltagem, enquanto que a V831M causou um desvio despolarizante na inativação sensível à voltagem. Em neurônios, esse comportamento poderia gerar um maior influxo de Ca²⁺ pela abertura do canal em

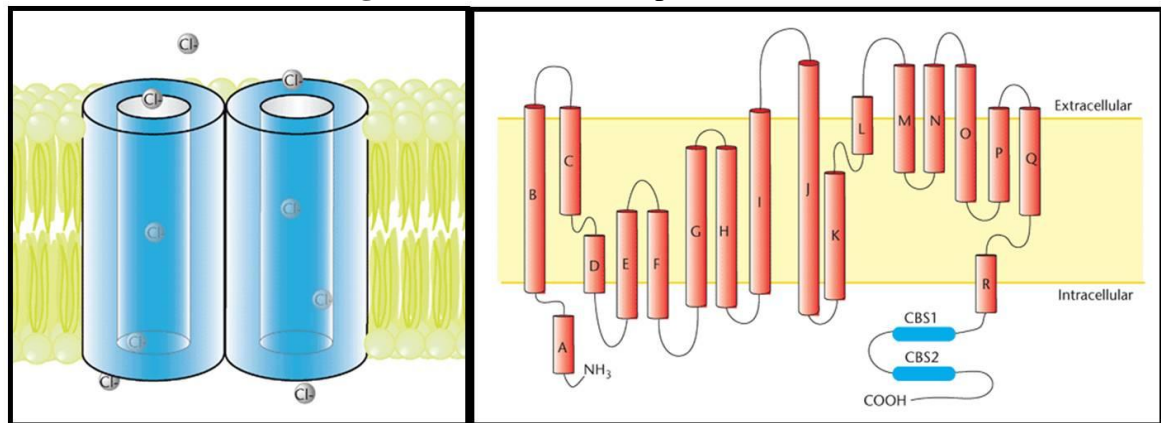
potenciais de membrana mais hiperpolarizados, resultando em oscilações do circuito tálamo-cortical e na propensão para as crises nos pacientes com CAE (KHOSRAVANI et al., 2004).

Analisando diversas mutações, Vitko et al. (2005) chegaram a conclusão de que as variações individuais no gene CACNA1H produzem efeitos leves na atividade do canal e, portanto, sugerem que o CACNA1H seja considerado um gene de susceptibilidade que contribui para o desenvolvimento de desordens poligênicas caracterizadas por disritmia tálamo-cortical.

7.4 Canais de Cl⁻ sensíveis à voltagem

Três famílias bem estabelecidas de genes que codificam canais de Cl⁻ são conhecidas: a família do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), a família dos canais de Cl⁻ sensíveis a ligantes e a família ClC, que engloba os canais sensíveis à voltagem (JENTSCH et al., 2002). Nos mamíferos, existem nove proteínas ClC (ClC-1–ClC-7, ClC-Ka e ClC-Kb) que constituem uma família de transportadores e atuam como canais de Cl⁻ na membrana plasmática ou trocadores de Cl⁻/H⁺, localizados principalmente em compartimentos intracelulares como endossomos, lisossomos ou vesículas sinápticas (DUTZLER, 2006; JENTSCH, 2007). São amplamente distribuídas e participam de processos como controle do potencial de repouso da membrana, transporte de íons através dos epitélios e acidificação de organelas intracelulares (DUTZLER, 2006). Muitos, mas não todos, são sensíveis à voltagem. Adicionalmente, podem ser modulados por ânions e pelo Ph (JENTSCH et al., 2002).

Todas as proteínas ClC são formadas por duas subunidades idênticas, cada uma com seu próprio poro e apresentando um domínio transmembrana e um domínio regulatório citoplasmático. Cada subunidade possui 18 α -hélices, sendo 17 delas transmembrana, e N-terminal e C-terminal intracelulares (DUTZLER et al., 2002). Este último possui dois subdomínios da família da cistationina β -sintase (CBS1 e CBS2), que possivelmente desempenham funções regulatórias, mas a sua relevância ainda precisa ser identificada (ESTÉVEZ et al., 2004).

Figura 8 – Estrutura das proteínas CIC.

Fonte: Adaptado de <http://www.media.wiley.com>. Acesso em: 13/03/2013.

7.4.1 CIC-2 (gene CLCN2 – cromossomo 3q27.1)

Os canais CIC-2 são expressos em muitos tecidos. No cérebro, eles são encontrados nas células piramidais hipocâmpais e nas células da glia (SÍK; SMITH; FREUND, 2000). São ativados pelo aumento do volume celular, pela acidificação do pH extracelular e por hiperpolarização da membrana. Sendo assim, as correntes de Cl^- são aumentadas pelo acúmulo desse íon no meio intracelular. Como os CIC-2 são expressos nos neurônios, é pensado que eles contribuem para o estabelecimento da baixa concentração intraneuronal de Cl^- , um pré-requisito para a resposta inibitória do GABA. Devido o receptor do GABA ser um canal de Cl^- sensível a ligantes, o gradiente eletroquímico de Cl^- através da membrana plasmática determina se o GABA despolariza (com alta concentração de cloreto intracelular - $[\text{Cl}^-]_i$) ou hiperpolariza (com baixa $[\text{Cl}^-]_i$) a membrana pós-sináptica (STALEY, 1994). De acordo com esse raciocínio, mutações que diminuam a atividade do CIC-2 podem resultar em aumento da excitabilidade em certos neurônios.

Haug et al. (2003) identificaram três mutações no gene CLCN2 em três famílias com diferentes formas de epilepsia generalizada: um códon de terminação prematuro, uma mutação *frameshift* (que resultou em deleção de 44 aminoácidos) e uma mutação *missense* (G715E). Os pesquisadores estudaram as complicações funcionais das mutações utilizando células HEK293 transfectadas e os resultados mostraram que as duas primeiras mutações resultaram em perda de função do canal, que seria responsável pela diminuição do gradiente transmembranar de Cl^- e comprometimento da inibição GABAérgica. Já a mutação G715E, surpreendentemente, aumentou a atividade do canal, levando à conclusão

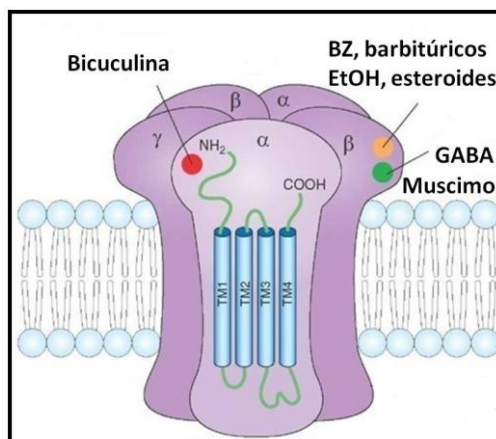
de que ambos, ganho e perda de função do ClC-2, podem causar epilepsia (HAUG et al., 2003). Entretanto, mesmo o knockout do ClC-2 em ratos não resultou em epilepsia, fato que põe em dúvida as evidências de que as mutações no CLCN2 são epileptogênicas (BLANZ et al., 2007).

7.5 Canais de Cl⁻ sensíveis a ligantes: receptores do ácido γ -aminobutírico do tipo A

Os receptores GABA_A são canais iônicos permeáveis ao Cl⁻, e fazem parte da superfamília dos receptores pentaméricos *cis-loop* (que também inclui os receptores nicotínicos da acetilcolina, os receptores da glicina, os receptores ionotrópicos 5-HT₃ e os canais iônicos ativados pelo Zn²⁺). São formados por pentâmeros de diferentes subunidades (α 1- α 6, β 1- β 3, γ 1- γ 3, δ , ϵ , π , θ e ρ 1- ρ 3), que apresentam 30% de homologia na estrutura proteica primária, mas ainda mais similaridade nas estruturas secundária e terciária (OLSEN; SIEGHART, 2008). A maioria dos receptores GABA_A contém duas subunidades α 1, duas subunidades β 2 e uma subunidade γ 2 (SIEGHART et al., 1999).

Cada subunidade possui um longo N-terminal extracelular, quatro segmentos transmembrana (M1-M4), onde o segmento M2 está envolvido na estrutura do poro e na seletividade ao íon, e um C-terminal relativamente curto, também extracelular (OLSEN; SIEGHART, 2008; KERAMIDAS et al., 2004). Os domínios extracelulares formam os sítios de ligação de agonistas, como o GABA e o muscimol, e antagonistas, como a bicuculina. O canal ainda é modulado positivamente pelos barbitúricos, etanol, neuroesteróides e benzodiazepínicos, que potencializam a abertura do canal pelo GABA (JOHNSTON, 2005; HOSIE; WILKINS; SMART, 2007).

Pelo fato dos receptores GABA_A serem os principais mediadores da transmissão sináptica inibitória do SNC e equilibrarem a tendência dos circuitos neuronais excitatórios induzirem CE, mutações em suas subunidades são responsáveis por várias síndromes epiléticas (MACDONALD; KANG; GALLAGHER, 2010).

Figura 9 – Estrutura do receptor GABA_A.

Fonte: Adaptado de <http://www.what-when-how.com>. Acesso em 13/03/2013.

7.5.1 Subunidade $\alpha 1$ (gene GABRA1 – cromossomo 5q34-q35)

Em indivíduos portadores de Epilepsia Mioclônica Juvenil (JME) de uma família canadense foi encontrada uma mutação *missense* (A322D) no gene GABRA1, que substituiu um resíduo de alanina por aspartato no segmento M3 da subunidade $\alpha 1$ do receptor GABA_A. Células HEK293 expressando o receptor mutado ($\alpha 1_{A322D}\beta 2\gamma 2$) exibiram uma diminuição na corrente de Cl^- , indicando que as crises podem surgir através da perda de função do receptor (COSSETTE et al., 2002). Outros pesquisadores mostraram que a mesma mutação reduziu a expressão celular da subunidade $\alpha 1$ por causar sua rápida degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) através do sistema ubiquitina-proteassoma (GALLAGHER et al., 2007), e ainda diminuiu a expressão de receptores normais ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$ e $\alpha 3\beta 2\gamma 2$) pela associação da subunidade $\alpha 1_{A322D}$ com outras subunidades, prevenindo seu tráfego para a superfície (DING et al., 2010).

Maljevic et al. (2006) identificaram em um paciente com Epilepsia de Ausência da Infância (CAE) a mutação *frameshift* S326fs328X no gene GABRA1, que causou a deleção de um único par de base no códon do resíduo S326 criando um códon de terminação no local do resíduo L328. Os experimentos evidenciaram uma completa perda de função e não integração do receptor à membrana celular, sugerindo que a proteína mutada é provavelmente degradada (MALJEVIC et al., 2006). Compartilhando esse pensamento, Kang et al. (2009) mostraram que dois mecanismos estão envolvidos no processo da diminuição da expressão do receptor: a degradação do mRNA através do

mecanismo de decaimento de mRNA mediado por mutações *nonsense* (NMD), assim prevenindo ou diminuindo a expressão da subunidade mutada; e a ativação da ERAD pelas proteínas defeituosas que escaparam do NMD.

7.5.2 Subunidade $\gamma 2$ (gene GABRG2 – cromossomo 5q31.1-q33.1)

Uma mutação *missense* (R43Q) na subunidade $\gamma 2$ foi identificada em uma família com CAE e crises febris (WALLACE et al., 2001). Utilizando células HEK293 transfectadas, Bianchi et al. (2002) reportaram que a mutação R43Q diminuiu substancialmente a amplitude da corrente de Cl^- , embora sem causar comprometimento na condutância ou no tempo de abertura do canal, sugerindo redução da expressão do receptor na superfície celular. Kang e Macdonald (2004) confirmaram que os receptores $\alpha 1\beta 2\gamma 2_{\text{R43Q}}$ tiveram sua expressão reduzida devido à retenção nos compartimentos intracelulares, incluindo o retículo endoplasmático. Essa redução resultaria em uma corrente inibitória GABAérgica diminuída *in vivo* e no consequente aumento na excitabilidade neuronal e epilepsia.

Baulac et al. (2001) identificaram em uma família francesa portadora de GEFS+, também no gene GABRG2, a mutação K289M, que afeta um resíduo de lisina da alça extracelular entre os segmentos M2 e M3 da subunidade $\gamma 2$. A análise funcional do receptor mutado em oócitos de *Xenopus* confirmou a diminuição na amplitude da corrente do canal. Os experimentos de Bianchi et al. (2002), contudo, não mostraram diferenças de corrente entre os receptores normais e mutados, associando a não conformidade dos resultados ao sistema de expressão (oócitos *versus* células HEK293). Entretanto, os resultados obtidos foram compatíveis com a diminuição da inibição neuronal: uma taxa de desativação mais rápida, pois os receptores $\gamma 2_{\text{K289M}}$ tiveram um tempo médio de abertura mais curto.

Mutações *nonsense* na subunidade $\gamma 2$ também estão associadas à GEFS+. Harkin et al. (2002) descreveram os efeitos da mutação Q351X, que gera uma proteína truncada, utilizando oócitos de *Xenopus*. Os estudos evidenciaram que os receptores não eram mais responsivos ao GABA e eram degradados no retículo endoplasmático. Kang et al. (2009) acrescentaram que a subunidade $\gamma 2_{\text{Q351X}}$ ainda exerce um efeito negativo sobre a expressão dos receptores normais devido a sua agregação com as subunidades $\alpha 1$, $\beta 2$ e $\gamma 2$ para

formar oligômeros que ficam presos no retículo endoplasmático. O resultado seria o comprometimento da montagem e do tráfego dos receptores $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ para a superfície celular e redução na corrente do canal.

7.5.3 Subunidade $\beta 3$ (gene GABRB3 – cromossomo 15q11.2-q12)

Tanaka et al. (2008) identificaram três mutações *missense* no gene GABRB3, que codifica a subunidade $\beta 3$ do receptor GABA_A, em pacientes com CAE oriundos da América Central. P11S, S15F e G32R acometem o N-terminal extracelular do polipeptídio, um domínio importante para a ligação do GABA e de moduladores alostéricos. Ambas as mutações diminuíram a amplitude da corrente de Cl^- e aumentaram a N-glicosilação do domínio extracelular (TANAKA et al., 2008), o que poderia afetar o processamento e posterior montagem dos receptores (BULLER et al., 1994). Os autores sugerem que o aumento na N-glicosilação afetaria a maturação e o tráfego dos receptores do retículo endoplasmático à membrana plasmática, resultando na redução da corrente do canal e surgimento das crises de ausência.

Em estudo mais recente, a mutação G32R foi responsável pelo aumento da expressão da subunidade $\beta 3$ e diminuição da expressão da subunidade $\gamma 2$, sugerindo uma substituição parcial de receptores $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ por receptores $\alpha 1\beta 3$ e homopentâmeros de subunidades $\beta 3$. Além disso, receptores $\alpha 1\beta 3_{\text{G32R}}\gamma 2$ apresentaram um tempo médio de abertura mais curto, indicando que a mutação diminuiria a corrente do canal por alterar tanto a expressão dos receptores na superfície celular, quanto a cinética do canal (GURBA et al., 2012).

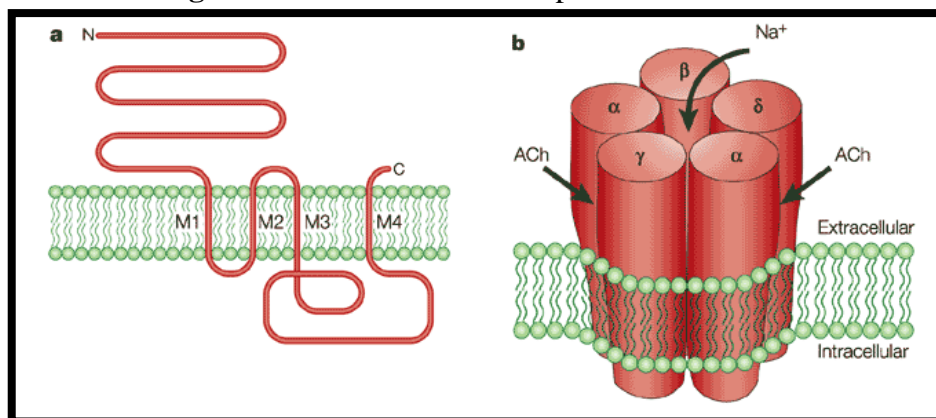
7.6 Canais de cátions sensíveis a ligantes: receptores nicotínicos da acetilcolina

Os receptores nicotínicos ionotrópicos da acetilcolina (nAChR) são pentâmeros permeáveis a cátions (Na^+ , K^+ e Ca^{2+}) envolvidos na transmissão sináptica excitatória, também pertencentes a superfamília dos receptores *cis-loop*, e podem ser divididos em dois grupos: os receptores musculares, encontrados nas junções neuromusculares esqueléticas e formados pelas subunidades $\alpha 1$, $\beta 1$, γ , δ ou ϵ ; e os receptores neuronais, encontrados em

todo o sistema nervoso, mas também em tecidos não neuronais, e formados apenas por subunidades α ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) e β ($\beta 2$ - $\beta 4$) (KALAMIDA et al., 2007). Por sua vez, os receptores neuronais dividem-se em duas subfamílias: os receptores sensíveis à α -bungarotoxina (α Bgtx) e os insensíveis à α Bgtx. Os sensíveis podem ser homopentâmeros ($\alpha 7$, $\alpha 8$ e $\alpha 9$) ou heteropentâmeros ($\alpha 7\alpha 8$ e $\alpha 9\alpha 10$), enquanto que os insensíveis são somente heteropentâmeros ($\alpha 2$ - $\alpha 6$ e $\beta 2$ - $\beta 4$) (GOTTI; CLEMENTI, 2004).

Todas as subunidades apresentam um grande domínio N-terminal extracelular contendo sítios de ligação para inúmeros moduladores (acetilcolina, nicotina, epibatidina, tubocurarina, α -bungarotoxina, etc.), quatro segmentos transmembranares formadores do poro (M1-M4), um grande domínio intracelular entre os segmentos M3 e M4 e um curto domínio C-terminal extracelular (KARLIN, 2002). O interior do poro é composto pelas α -hélices dos segmentos M2 (MIYAZAWA; FUJIYOSHI; UNWIN, 2003) e é permeável a cátions monovalentes, mas exibe uma grande permeabilidade a íons Ca^{2+} , que participam da maioria das funções dos nAChR, podendo facilitar a liberação de neurotransmissores quando receptores nicotínicos pré-sinápticos são ativados, despolarização da célula pós-sináptica e atuação como segundo mensageiros para iniciar vários processos celulares (GOTTI; CLEMENTI, 2008; ROLE; BERG, 1996).

Figura 10 – Estrutura dos receptores nicotínicos.



Fonte: Adaptado de <http://www.nature.com/nrn/journal/v3/n2/images.gif>. Acesso em 01/04/2013.

Como os nAChR são encontrados em áreas como o hipocampo, neocórtex e tálamo e podem influenciar no controle da excitabilidade neuronal, alterações funcionais nesses receptores podem provocar um desequilíbrio da excitação *versus* inibição, o que está na origem das CE (RAGGENBASS; BERTRAND, 2002). Efeitos mutagênicos em genes que

codificam subunidades dos nAChR estão relacionadas à Epilepsia Autossômica-Dominante Noturna do Lobo Frontal (ADNFLE), uma síndrome epiléptica rara clinicamente caracterizada por ataques decorrentes do sono, com vocalização bizarra, gemidos, falta de ar e atividade motora proeminente, como movimentos hipercinéticos, contrações tônicas e hiperextensão forçada (MARINI; GUERRINI, 2007; SCHEFFER et al., 1995).

7.6.1 Subunidade $\alpha 2$ (gene CHRNA2 – cromossomo 8p21)

Em uma família italiana com indivíduos portadores de uma epilepsia relacionada ao sono semelhante à ADNFLE foi identificada uma mutação *missense* (I279N) no gene CHRNA2, que codifica a subunidade $\alpha 2$ do nAChR. Os estudos eletrofisiológicos em células HEK293 transfectadas evidenciaram que os receptores mutados $\alpha 2_{I279N}\beta 4$ ativados por acetilcolina 0,3 μ M evocaram 50% da corrente máxima do canal (ativada por acetilcolina 100 μ M), enquanto que os receptores normais mal atingiram 10% da amplitude máxima (ARIDON et al. 2006). Portanto, a mutação influenciaria na transição do estado fechado para aberto do nAChR, aumentando a sensibilidade do receptor à acetilcolina. Como consequência, os neurônios responderiam frente a um estímulo colinérgico menor e gerariam as crises por facilitarem as oscilações espontâneas sincronizadas no sistema tálamo-cortical, sugerem os pesquisadores.

No estudo anterior, a subunidade $\alpha 2$ foi testada em conjunto com a subunidade $\beta 4$, porém é mais provável que ela se conecte à subunidade $\beta 2$ *in vivo*. Partindo desse ponto, Hoda et al. (2009) expressaram receptores $\alpha 2_{I279N}\beta 2$ em oócitos de *Xenopus* e analisaram suas propriedades funcionais. O aumento na sensibilidade à acetilcolina foi reafirmado, além disso, os receptores mutados apresentaram uma maior sensibilidade à nicotina e uma redução no bloqueio causado pela carbamazepina, o fármaco de primeira escolha para pacientes com ADNFLE.

7.6.2 Subunidade $\alpha 4$ (gene CHRNA4 – cromossomo 20q13.2-q13.3)

Várias mutações *missense* no gene CHRNA4 foram encontradas em pacientes com ADNFLE, causando substituições de aminoácidos principalmente no segmento M2

(STEINLEIN et al., 1995; CHO et al., 2003; ROZYCKA et al., 2003; CHEN et al., 2009). Estudos funcionais em oócitos de *Xenopus* revelaram que receptores $\alpha 4\beta 2$ carregando as mutações S248F (WEILAND et al., 1996) e S247F (KURYATOV et al., 1997) exibem uma dessensibilização mais rápida após ativação pela acetilcolina e uma recuperação mais lenta desse estado, em comparação com receptores normais. O efeito das mutações, portanto, seria a redução da atividade do nAChR que poderia resultar em hiperexcitabilidade se os receptores mutados fizessem parte do circuito inibitório, por exemplo, regulando a liberação de GABA na membrana pré-sináptica (KURYATOV et al., 1997).

7.6.3 Subunidade $\beta 2$ (gene CHRNA2 – cromossomo 1q21.3)

Análises no gene CHRNA2 de pacientes com ADFLE revelaram mutações que provocam alterações na sequência primária da subunidade $\beta 2$ dos nAChR (DE FUSCO et al., 2000). Registros eletrofisiológicos de células HEK293 co-expressando subunidades $\alpha 4$ e subunidades $\beta 2$ carregando a mutação V287L mostraram que os receptores mutados apresentam uma dessensibilização mais lenta frente à ativação pela nicotina, resultando em um maior influxo de íons. Nos pacientes com ADFLE, a mutação seria responsável por uma ativação prolongada dos nAChR diante de um estímulo colinérgico, levando a um aumento na liberação de neurotransmissores ou em hiperexcitabilidade, desencadeando as crises.

Um estudo com oócitos de *Xenopus* expressando subunidades $\beta 2$ com uma mutação *missense* no mesmo resíduo de aminoácido (V287M) não revelou nenhuma alteração na dessensibilização do receptor, por outro lado, os nAChR mutados apresentaram-se mais sensíveis à acetilcolina (PHILLIPS et al., 2001), efeito este também causado pela mutação I312M (BERTRAND et al., 2005).

Terapia

8 TERAPIA ANTIEPILÉPTICA

Os fármacos antiepiléticos (FAE) destinam-se principalmente a evitar as CE enquanto permitem o funcionamento normal do SNC e fornecem um controle satisfatório à maioria dos pacientes. Para isso, os FAE atuam em vários alvos moleculares modulando a atividade de canais iônicos sensíveis à voltagem, aumentando a inibição neuronal mediada pelos receptores GABA_A ou diminuindo a excitação sináptica. As modificações biofísicas no comportamento dos canais induzidas pelos FAE são frequentemente opostas aos efeitos gerados pelas mutações associadas às síndromes epiléticas (ROGAWSKI; LÖSCHER, 2004).

Apesar do tratamento medicamentoso, cerca de 30% dos pacientes ainda apresentam crises (FERRIE; SMITHSON; WALKER, 2012; SCHILLER, 2009). A tolerância aos FAE continua a ser um grande desafio clínico e é definida pela ILAE como sendo a falha de tentativas adequadas de dois esquemas terapêuticos bem tolerados, apropriadamente escolhidos e utilizados (quer como monoterapia ou em combinação) em alcançar o controle pleno das CE (KWAN et al., 2010). Terapias não farmacológicas como intervenções cirúrgicas (SPENCER; HUH, 2008), estimulação do nervo vago (MILBY; HALPERN; BALTUCH, 2009) e dieta cetogênica (NEAL et al., 2008) podem ser úteis nessas circunstâncias.

A seguir, descrevemos os mecanismos pelos quais os FAE interagem com os canais iônicos e outros alvos moleculares para produzirem os seus efeitos terapêuticos.

8.1 Carbamazepina

É um derivado iminodibenzil, estruturalmente similar aos antidepressivos tricíclicos, introduzido no início dos anos 60 para o tratamento de várias formas de epilepsia (AMBRÓSIO et al., 2002), sendo frequentemente o fármaco de escolha para as crises focais (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009). Atua ligando-se aos canais Na_v e diminuindo as correntes de Na⁺, efeito este aumentado em potenciais de membrana mais despolarizados, limitando, assim, o disparo repetitivo de alta frequência. O metabólito 10,11-epoxycarbamazepina também exibe essa atividade, o que sugere uma contribuição

para a eficácia terapêutica (McLEAN; MacDONALD, 1986; WILLOW; GONOI; CATTERALL, 1985).

A carbamazepina ainda exerce efeito indutor sobre várias subfamílias do citocromo P450, interagindo com antiepiléticos, tais quais a lacosamida, o fenobarbital, a fenitoína, o valproato de sódio, e outros fármacos que também são metabolizados por essas enzimas hepáticas (TATEISHI et al., 1999).

8.2 Fenitoína

A fenitoína é um dos FAE mais utilizadas, e é eficaz contra crises tônico-clônicas e focais, porém sem atividade contra crises de ausência (MATTSON et al., 1985). Atua diminuindo a taxa de recuperação dos Na_v do estado inativo. A estabilização do canal na forma inativa bloqueia o disparo repetitivo e sustentado dos potenciais de ação de alta frequência, mecanismo responsável pela sua atividade (MacDONALD; KELLY, 1995).

8.3 Fenobarbital

Os barbitúricos, semelhantemente aos benzodiazepínicos, agem acentuando a inibição sináptica mediada pelo GABA através da ligação ao receptor GABA_A (MacDONALD; ROGERS; TWYMAN, 1989). O fenobarbital aumenta a corrente de Cl^- por aumentar a duração da abertura do canal, mas sem gerar alterações na frequência (TWYMAN; ROGERS; MacDONALD, 1989).

Devido aos seus efeitos sedativos, o fenobarbital vem sendo menos utilizado na prática clínica. Quando utilizado, como fármaco alternativo, é eficaz na terapia das crises focais e generalizadas tônico-clônicas (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009).

8.4 Valproato de sódio

O mecanismo de ação do valproato permanece incerto. Diminui o disparo repetitivo de alta frequência por inibir os canais de Na^+ (McLEAN; MacDONALD, 1986), como

também reduz a corrente de Ca^{2+} nos canais do tipo T (KELLY; GROSS; MacDONALD, 1990). Outro mecanismo proposto envolve o aumento da atividade do ácido glutâmico descarboxilase, a enzima responsável pela síntese do GABA, associado à inibição da atividade das suas enzimas degradativas, resultando na potencialização da inibição GABAérgica (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009). Esses efeitos combinados podem explicar o amplo espectro de ação do valproato de sódio, sendo utilizado para o tratamento de crises generalizadas (tônico-clônicas e ausência) e focais (MATTSON; CRAMER; COLLINS, 1992).

8.5 Etossuximida

Esse composto bloqueia os canais de Ca^{2+} sensíveis a voltagem de baixo limiar (Ca_v3 ou canais do tipo T). A redução da corrente de Ca^{2+} nos neurônios tálamo-corticais, que estão relacionados com a descarga oscilatória rítmica característica das crises de ausência, é responsável pelo uso da etossuximida nesse tipo de crise, com pouco ou nenhum efeito sobre outros tipos de epilepsia. A inibição dos canais de Ca^{2+} é mais acentuada em potenciais de membrana mais hiperpolarizados (COULTER; HUGUENARD; PRINCE, 1989).

8.6 Clonazepam

Os benzodiazepínicos são usados primariamente como sedativos/ansiolíticos, mas alguns, como o clonazepam, diazepam, lorazepam e midazolam, possuem atividade antiepiléptica. Essas substâncias têm a habilidade de aumentar a inibição sináptica mediada pelo GABA, modulando alostericamente o receptor GABA_A e aumentando a frequência de abertura do canal de Cl^- , mas não a duração de abertura (DAVIES, 1995; TWYMAN; ROGERS; MacDONALD, 1989). Porém, devido aos efeitos adversos proeminentes, incluindo tontura, ataxia e sonolência, não são fármacos de primeira escolha.

O clonazepam, diferentemente dos outros benzodiazepínicos citados, atua especificamente sobre os receptores GABA_A dos neurônios reticulares talâmicos e, por isso, é utilizado no tratamento das crises de ausência (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009).

8.7 Lamotrigina

Interage com os canais de Na⁺ sensíveis à voltagem retardando consideravelmente a recuperação do estado inativo, sem apresentar efeitos significativos na dependência à voltagem da ativação ou inativação rápida (XIE et al., 1995). É um antiepiléptico de amplo espectro, possuindo eficácia no tratamento de crises generalizadas e focais. Indicado em casos de Síndrome de Lennox-Gastaut (MOTTE et al., 1997), epilepsia mioclônica juvenil (BUCHANAN, 1996) e até em crises de ausência (HOLMES et al., 2008).

8.8 Gabapentina

A gabapentina, eficaz no tratamento de crises focais em associação a outros FAE (MORRELL et al., 2000), é um análogo lipofílico do GABA capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Mostrou eficácia em vários modelos animais de epilepsia, porém, surpreendentemente, não conseguiu mimetizar a ação do GABA em seus receptores em cultura primária de neurônios (GOA; SORKIN, 1993).

O seu mecanismo de ação é atribuído à ligação à subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais Ca_v1-2, com redução da corrente iônica que resultaria na diminuição da liberação de vesículas contendo neurotransmissores de terminações excitatórias, mas os detalhes permanecem incertos (GEE et al., 1996; FINK et al., 2002).

8.9 Tiagabina

A tiagabina inibe o transportador do GABA, seletivamente o GAT-1, diminuindo a sua captação nas fendas sinápticas, e assim, aumenta e prolonga a transmissão inibitória

GABAérgica (BORDEN et al., 1994). É utilizada como adjuvante na terapia de crises focais (SCHMIDT et al., 2000).

8.10 Vigabatrina

Análogo estrutural do GABA que aumenta os níveis de GABA no cérebro e estimula a sua liberação, consequentemente potencializando a transmissão inibitória. Vigabatrina liga-se irreversivelmente e inibe a enzima que metaboliza o GABA, a transaminase do GABA (GABA-T) (JUNG et al., 1977). É indicada como adjuvante no tratamento de crises focais (DEAN; MOSIER; PENRY, 1999).

8.11 Felbamato

O mecanismo de ação do felbamato ainda não está totalmente estabelecido, porém acredita-se que esse composto inibe os receptores do glutamato do tipo NMDA e potencializa a ação do GABA em seus receptores. Essa ação conjunta nos sistemas excitatório e inibitório pode explicar o seu uso como FAE (RHO; DONEVAN; ROGAWSKI, 1994). O felbamato não gera efeitos adversos inaceitáveis sobre o comportamento como outros inibidores dos receptores NMDA, entretanto, relatos após a sua comercialização constataram que ele esteve associado a casos de anemia aplásica fatal e insuficiência hepática, de modo que, hoje em dia, seu uso está essencialmente restrito a pacientes com epilepsia extremamente refratária (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009).

8.12 Lacosamida

É um dos mais novos antiepiléticos aprovados para uso. Diferentemente dos outros fármacos que agem sobre os canais de Na^+ , a lacosamida desloca o limiar da curva de inativação lenta para a direção de potenciais mais hiperpolarizados, promovendo a entrada dos canais em um estado inativo mais rapidamente, mas sem interagir com a

inativação rápida. O resultado é a redução da habilidade dos neurônios piramidais em sustentar os disparos de potenciais de ação repetitivos (ERRINGTON et al., 2008).

Estudos clínicos mostram eficácia e segurança do uso de lacosamida, como terapia adjuvante, em crianças e adultos, para o tratamento de crises focais (GAVATHA; IOANNOU; PAPAVALIOU, 2011).

8.13 Retigabina

Apresenta um mecanismo de ação único dentre os FAE, pois promove o aumento das correntes de K^+ . A retigabina liga-se aos canais de K^+ sensíveis à voltagem (especificamente os K_v7), ativando-os, por gerar um desvio hiperpolarizante na dependência à voltagem da curva de ativação. A corrente de K^+ hiperpolariza o potencial de membrana, conduzindo a uma inibição da atividade neuronal (TATULIAN et al., 2001).

Retigabina tem mostrado eficácia e segurança, em combinação com outros FAE, no tratamento de crises focais (FRENCH et al., 2011; PORTER et al., 2012).

Perspectivas

9 PERSPECTIVAS PARA A TERAPIA ANTIEPILEPTICA

É notório e inquestionável o benefício que os FAE utilizados na clínica trazem para os que sofrem com os mais diversos tipos de transtornos epiléticos. Como vimos, a maioria dos fármacos age em canais iônicos para diminuir a excitabilidade neuronal, enquanto que as mutações, geralmente, resultam em um ganho de função nesses mesmos alvos. Isso prova a importância dos canais iônicos na epilepsia e suporta a constante busca por novos genes envolvidos no processo ictogênico que poderão servir de alvo para o desenvolvimento de novos FAE (ROGAWSKI; LÖSCHER, 2004).

Novas abordagens, no campo da farmacogenética e das células-tronco, têm sido estudadas a fim de desenvolver outras estratégias de tratamento (LÖSCHER et al., 2009; REID et al., 2010; ROPER; STEINDLER, 2012). Entretanto, dada à incapacidade de cura dos FAE disponíveis atualmente, o grande desafio para as pesquisas científicas é a descoberta de um tratamento capaz de prevenir ou reverter a epileptogênese (BAULAC; PITKÄNEN, 2009), beneficiando pessoas com risco conhecido devido a uma predisposição genética, histórico de lesão cerebral ou pacientes com curso progressivo de epilepsia.

Referências

REFERÊNCIAS

ABIB; C. R.; MENDOZA-SASSI, R. A.; BECH-NAPPI, J.; STEIN, A. T. Prevalence of seizures and associated factors in children under five living in a deprived municipality of southern Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 65, n3-A, p. 581-586, 2007.

ADAMS, P. J.; SNUTCH, T. P. Calcium channelopathies: voltage-gated calcium channels. **Subcellular Biochemistry**, v. 45, p. 215-251, 2007.

AMBRÓSIO, A. F.; SOARES-DA-SILVA, P.; CARVALHO, C. M.; CARVALHO, A. P. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. **Neurochemical Research**, v. 27 n. 1-2, p. 121-30, 2002.

ANDERSON, D.; REHAK, R.; HAMEED, S.; MEHAFFEY, W. H.; ZAMPONI, G. W.; TURNER, R. W. Regulation of the KV4.2 complex by CaV3.1 calcium channels. **Channels**, v. 4, n. 3, p. 163-7, 2010.

ARIDON, P.; MARINI, C.; DI RESTA, C.; BRILLI, E.; DE FUSCO, M.; POLITI, F.; PARRINI, E.; MANFREDI, I.; PISANO, T.; PRUNA, D.; CURIA, G.; CIANCHETTI, C.; PASQUALETTI, M.; BECCHETTI, A. GUERRINI R, CASARI G. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor $\alpha 2$ subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. **The American Journal of Human Genetics**, v. 79, n. 2, p. 342-50, 2006.

AVANZINI, G.; FRANCESCHETTI, S.; MANTEGAZZA, M. Epileptogenic channelopathies: experimental models of human pathologies. **Epilepsia**, v. 48, n. 2, p. 51-64, 2007.

AVOLI, M.; CURTIS, M. GABAergic synchronization in the limbic system and its role in the generation of epileptiform activity. **Progress in Neurobiology**, v. 95, p. 104-132, 2011.

BADAWY, R. A. B.; HARVEY, A. S.; MACDONELL, R. A. L. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy – Part 1. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 16, p. 355-365, 2009.

BANERJEE, P. N.; FILIPPI, D.; HAUSER, W. A. The descriptive epidemiology of epilepsy - A review. **Epilepsy Research**, v. 85, p. 31-45, 2009.

BAULAC, M.; PITKÄNEN, A. Research priorities in epilepsy for the next decade – a representative view of the European scientific community. **Epilepsia**, v. 50, n. 3, p. 571-583, 2009.

BAULAC, S.; HUBERFELD, G.; GOURFINKEL-AN, I.; MITROPOULOU, G.; BERANGER, A.; PRUD'HOMME, J. F.; BAULAC, M.; BRICE, A.; BRUZZONE, R.; LEGUERN, E. First genetic evidence of GABA_A receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the $\gamma 2$ -subunit gene. **Nature Genetics**, v. 28, p. 46-48, 2001.

BENN, E. K.; HAUSER, W. A.; SHIH, T.; LEARY, L.; BAGIELLA, E.; DAYAN, P.; GREEN, R. ANDREWS, H.; THURMAN, D. J.; HESDORFFER, D. C. Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City. **Epilepsia**, v. 49, n. 8, p. 1431-1439, 2008.

BERG, A. T.; BERKOVIC, S. F.; BRODIE, M. J.; BUCHHALTER, J.; CROSS, J. H.; VAN EMDE BOAS, W.; ENGEL, J.; FRENCH, J.; GLAUSER, T. A.; MATHERN, G. W.; MOSHE, S. L.; NORDLI, D.; PLOUIN, P.; SCHEFFER, I. E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 676-85, 2010.

BERTRAND, D.; ELMSLIE, F.; HUGHES, E.; TROUNCE, J.; SANDER, T.; BERTRAND, S.; STEINLEIN, O. K. The CHRN2 mutation I312M is associated with epilepsy and distinct memory deficits. **Neurobiology of Disease**, v. 20, n. 3, p. 799-804, 2005.

BIANCHI, M. T.; SONG, L.; ZHANG, H.; MACDONALD, R. L. Two different mechanisms of disinhibition produced by GABA_A receptor mutations linked to epilepsy in humans. **Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 13, p. 5321-7, 2002.

BIGGIN, P. C.; ROOSILD, T.; CHOE, S. Potassium channel structure: domain by domain. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 10, p. 456-461, 2000.

BLACK, J. L. The voltage-gated calcium channel γ subunits: a review of the literature. **Journal Bioenergetics and Biomembranes**, v. 35, n. 6, p. 649-60, 2003.

BLANZ, J.; SCHWEIZER, M.; AUBERSON, M.; MAIER, H.; MUENSCHER, A.; HÜBNER, C. A.; JENTSCH, T. J. Leukoencephalopathy upon disruption of the chloride channel ClC-2. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 24, p. 6581-9, 2007.

BORDEN, L. A.; MURALI DHAR, T. G.; SMITH, K. E.; WEINSHANK, R. L.; BRANCHEK, T. A.; GLUCHOWSKI, C. Tiagabine, SK&F 89976-A, CI-966, and NNC-711 are selective for the cloned GABA transporter GAT-1. **European Journal of Pharmacology**, v. 269, n. 2, p. 219-24, 1994.

BORGES, M. A.; MIN, L. L.; GUERREIRO, C. A. M.; YACUBIAN, E. M. T.; CORDEIRO, J. A.; TOGNOLA, W. A.; BORGES, A. P. P.; ZANETTA, D. M. T. Urban prevalence of epilepsy. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.62, n. 2-A, p. 199-205, 2004.

BROWN, D. A.; PASSMORE, G. M. Neural KCNQ (K_v7) channels. **Britain Journal of Pharmacology**, v. 156, p. 1185-1195, 2009.

BUCHANAN, N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. **Seizure**, v. 5, p. 149-151, 1996.

BULLER, A. L.; HASTINGS, G. A.; KIRKNESS, E. F.; FRASER, C. M. Site-directed mutagenesis of N-linked glycosylation sites on the gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha 1 subunit. **Molecular Pharmacology**, v. 46, n. 5, p. 858-65, 1994.

BURAEI, Z.; YANG, J. The β subunit of voltage-gated Ca^{2+} channels. **Physiological Reviews**, v. 90, p. 1461-1506, 2010.

CALEO, M. Epilepsy: synapses stuck in childhood. **Nature Medicine**, v. 15, n. 10, p. 1126-7, 2009.

CALLAGHAN, N.; O'HARE, J.; O'DRISCOLL, D.; O'NEILL, B.; DALY, M. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 24, n. 6, p. 830-6, 1982.

CALVANO, L. A.; ARAÚJO, D. C. L.; MENDONÇA, R. L. B.; XAVIER, R. C.; SILVA, F. O.; FILHO, E. M. T. Epidemiologia das epilepsias na população da cidade de Maceió – Alagoas. **Neurobiologia**, v. 73, n. 1, p. 55-60, 2010.

CAMFIELD, P.; CAMFIELD C. Epileptic syndromes in childhood: clinical Features, outcomes, and treatment. **Epilepsia**, v. 43, n. Suppl. 3, p. 27-32, 2002.

CANTÍ, C.; NIETO-ROSTRO, M.; FOUCAULT, I.; WRATTEN, J.; RICHARDS, M. W.; HENDRICH, J.; DOUGLAS, L.; PAGE, K. M.; DAVIES, A.; DOLPHIN, A. C. The metal-ion-dependent adhesion site in the Von Willebrand factor-A domain of $\alpha 2\delta$ subunits is key to trafficking voltage-gated Ca^{2+} channels. **Proceedings of National Academy of Sciences USA**, v. 102, n. 32, p. 11230-5, 2005.

CASTALDO, P.; GIUDICE, E. M.; COPPOLA, G.; PASCOTTO, A.; ANNUNZIATO, L.; TAGLIALATELA, M. Benign Familial Neonatal Convulsions caused by altered gating of KCNQ2/KCNQ3 potassium channels. **Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 2, p. RC199, 2002.

CATTERALL, W. A.; GOLDIN, A. L.; WAXMAN, S. G. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. **Pharmacology Reviews**, v. 57, p. 397-409, 2005.

CATTERALL, W. A.; PEREZ-REYES, E.; SNUTCH, T. P.; STRIESSNIG, J. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. **Pharmacology Reviews**, v. 57, n. 4, p. 411-425, 2005.

CATTERALL, W. A. Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} channels. **Annual Review of Cell Developmental Biology**, v. 16, p. 521-55, 2000.

CHABROL, E.; POPESCU, C.; GOURFINKEL-AN, I.; TROUILLARD, O.; DEPIENNE C.; SENECHAL, K.; BAULAC, M.; LEGUERN, E.; BAULAC, S. Two novel epilepsy-linked mutations leading to a loss of function of LGI1. **Archives of Neurology**, v. 64, p. 217-222, 2007.

CHEN, Y.; WU, L.; FANG, Y.; HE, Z.; PENG, B.; SHEN, Y.; XU, Q. A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene *CHRNA4* in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 83, n. 2-3, p. 152-6, 2009.

CHOE, S. Potassium channel structures. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 3, n. 2, p. 115-21, 2002.

CHO, Y. W.; MOTAMEDI, G. K.; LAUFENBERG, I.; SOHN, S. I.; LIM, J. G.; LEE, H.; YI, S. D.; LEE, J. H.; KIM, D. K.; REBA, R.; GAILLARD, W. D.; THEODORE, W.; LESSER, R. P.; STEINLEIN, O. K. A Korean kindred with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy and mental retardation. **Archives Neurology**, v. 60, n. 11, p. 1625-32, 2003.

CHRISTENSEN, J.; VESTERGAARD, M.; PEDERSEN, M. G.; PEDERSEN, C. B.; OLSEN, J.; SIDENIUS, P. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. **Epilepsy Research**, v. 76, p. 60-65, 2007.

COBB, S. R.; BUHL, E. H.; HALASY, K.; PAULSEN, O.; SOMOGYI, P. Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. **Nature**, v. 378, p. 75-78, 1995.

COOPER, E. C.; ALDAPE, K. D.; ABOSCH, A.; BARBARO, N. M.; BERGER, M. S.; PEACOCK, W. S.; JAN, Y. N.; JAN, L. Y. Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy. **Proceedings of the National Academy of Science USA**, v. 97, n. 9, p. 4914-4919, 2000.

COOPER, E. C.; JAN, L. Y. M-channels: neurological diseases, neuromodulation and drug development. **Archives Neurology**, v. 60, p. 496-500, 2003.

COOPER, E. C. Potassium channels (including KCNQ) and epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, n. Suppl. 5, p.10, 2010.

COSSETTE, P.; LIU, L.; BRISEBOIS, K.; DONG, H.; LORTIE, A.; VANASSE, M.; SAINT-HILAIRE, J. M.; CARMANT, L.; VERNER, A.; LU, W. Y.; WANG, Y. T.; ROULEAU, G. A. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. **Nature Genetics**, v. 31, n. 2, p. 184-9, 2002.

COULTER, D. A.; HUGUENARD, J. R.; PRINCE, D. A. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. **Annals of Neurology**, v. 25, n. 6, p. 582-93, 1989.

DAVIES, A.; HENDRICH, J.; MINH, A. T. V.; WRATTEN, J.; DOUGLAS, L.; DOLPHIN, A. C. Functional biology of the $\alpha_2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 28, p. 220-228, 2007.

DAVIES, J. A. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. **Seizure**, v. 4, n.4, p. 267-71, 1995.

DEAN, C.; MOSIER, M.; PENRY, K. Dose-response study of vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. **Epilepsia**, v. 40, n. 1, p. 74-82, 1999.

DE FUSCO, M.; BECCHETTI, A.; PATRIGNANI, A.; ANNESI, G.; GAMBARDELLA, A.; QUATTRONE, A.; BALLABIO, A.; WANKE, E.; CASARI, G. The nicotinic receptor

$\beta 2$ subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. **Nature Genetics**, v. 26, n. 3, p. 275-6, 2000.

DICHTER, M. A. Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention. **Epilepsia**, v. 38, n. Suppl. 9, p. S2-S6, 1997.

DING, L.; FENG, H. J.; MACDONALD, R. L.; BOTZOLAKIS, E. J.; HU, N.; GALLAGHER, M. J. GABA_A receptor $\alpha 1$ subunit mutation A322D associated with autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy reduces the expression and alters the composition of wild type GABA_A receptors. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 34, p. 26390-405, 2010.

DUTZLER, R.; CAMPBELL, E. B.; CADENE, M.; CHAIT, B. T.; MACKINNON, R. X-ray structure of a ClC chloride channel at 3.0Å reveals the molecular basis of anion selectivity. **Nature**, v. 415, n. 6869, p. 287-94, 2002.

DUTZLER, R. The ClC family of chloride channels and transporters. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 16, n. 4, p. 439-46, 2006.

DU, W.; BAUTISTA, J. F.; YANG, H.; DIEZ-SAMPEDRO, A.; YOU, S. A.; WANG, L.; KOTAGAL, P.; LÜDERS, H. O.; SHI, J.; CUI, J.; RICHERSON, G. B.; WANG, Q. K. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. **Nature Genetics**, v. 37, n. 7, p. 733-8, 2005.

ENGELBORGHES, S.; D'HOOGE, R.; DE DEYN, P. P. Pathophysiology of epilepsy. **Acta Neurologica Belgica**, v. 100, p. 201-213, 2000.

ENGEL JR, J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. **Epilepsia**, v.42, n. 6, p. 796-803, 2001.

ERRINGTON, A. C.; STÖHR, T.; HEERS, C.; LEES, G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. **Molecular Pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 157-69, 2008.

ESCAYG, A.; GOLDIN, A. L. Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. **Epilepsia**, v. 51, n. 9, p. 1650-1658, 2010.

ESTACION, M.; GASSER, A.; DIB-HAJJ, S. D.; WAXMAN, S. G. A sodium channel mutation linked to epilepsy increases ramp and persistent current of Nav1.3 and induces hyperexcitability in hippocampal neurons. **Experimental Neurology**, v. 224, p. 362-368, 2010.

ESTÉVEZ, R.; PUSCH, M.; FERRER-COSTA, C.; OROZCO, M.; JENTSCH, T. J. Functional and structural conservation of CBS domains from CIC chloride channels. **Journal of Physiology**, v. 557, n. 2, p. 363-378, 2004.

FERRIE, C. D.; SMITHSON, W. H.; WALKER, M. C. Non-drug Treatments Including Epilepsy Surgery. In: Smithson WH, Walker MC. (Eds). **ABC of epilepsy**. Malden: Blackwell Publishing Ltd., p. 18-20, 2012.

FINK, K.; DOOLEY, D. J.; MEDER, W. P.; SUMAN-CHAUHAN, N.; DUFFY, S.; CLUSMANN, H.; GÖTHERT, M. Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. **Neuropharmacology**, v. 42, n. 2, p. 229-36, 2002.

FISHER, R. S.; VAN EMDE BOAS, W.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL, J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-2, 2005.

FREITAS, F. I. S.; MEZA-LUCAS, A.; LIMA, C. B.; COSTA, W.; MELO, A. Estudo da cisticercose em pacientes portadores de epilepsia residentes em municípios do cariri paraibano. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.63, n.3-A, p. 656-660, 2005.

FRENCH, J. A.; ABOU-KHALIL, B. W.; LEROY, R. F.; YACUBIAN, E. M.; SHIN, P.; HALL, S.; MANSBACH, H.; NOHRIA, V. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. **Neurology**, v. 76, n. 18, p. 1555-63, 2011.

GALLAGHER M. J.; DING, L.; MAHESHWARI, A.; MACDONALD, R. L. The GABA_A receptor $\alpha 1$ subunit epilepsy mutation A322D inhibits transmembrane helix formation and causes proteasomal degradation. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v.104, n. 32, p. 12999-13004, 2007.

GAVATHA, M.; IOANNOU, I.; PAPAVASILIOU, A. S. Efficacy and tolerability of oral lacosamide as adjunctive therapy in pediatric patients with pharmacoresistant focal epilepsy. **Epilepsy Behavior**, v. 20, n. 4, p. 691-3, 2011.

GEE, N. S.; BROWN, J. P.; DISSANAYAKE, V. U.; OFFORD, J.; THURLOW, R.; WOODRUFF, G. N. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 10, p. 5768-76, 1996.

GITAÍ, D. L. G.; ROMCY-PEREIRA, R. N.; GITAÍ, L. L. G.; LEITE, J. P.; GARCIA-CAIRASCO, N.; PAÇO-LARSON, M. L. Genes e epilepsia I: epilepsia e alterações genéticas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 3, p. 272-8, 2008.

GNATKOVSKY, V.; LIBRIZZI, L.; TROMBIN, F.; CURTIS, M. Fast activity at seizure onset is mediated by inhibitory circuits in the entorhinal cortex in vitro. **Annals of Neurology**, v. 64, p. 674-686, 2008.

GOA, K. L.; SORKIN, E. M. Gabapentin. A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. **Drugs**, v. 46, n.3, p. 409-27, 1993.

GOMES, M. M.; ZEITOUNE, R. G.; KROPF, L. A. L.; VAN BEECK, E. S. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 60, n. 3-B, p. 708-711, 2002.

GOTTI, C.; CLEMENTI, F. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. **Progress in Neurobiology**, v. 74, n. 6, p. 363-96, 2004.

GRIFFIN JR, E. A.; LOWENSTEIN, D. H. Farmacologia da neurotransmissão elétrica anormal no sistema nervoso central. In: Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (Eds). **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 203-216.

GUILHOTO, L. M. F. F.; MUSZKAT, R. S.; YACUBIAN, E. M. Consenso Terminológico da Associação Brasileira de Epilepsia. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 12, n. 3, p. 175-177, 2006.

GURBA, K. N.; HERNANDEZ, C. C.; HU, N.; MACDONALD, R. L. The GABRB3 mutation, G32R, associated with childhood absence epilepsy alters $\alpha 1\beta 3\gamma 2L$ GABA_A receptor expression and channel gating. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 15, p. 12083-97, 2012.

GUTMAN, G. A.; CHANDY, K. G.; GRISSMER, S.; LAZDUNSKI, M.; MCKINNON, D.; PARDO, L. A.; ROBERTSON, G. A.; RUDY, B.; SANGUINETTI, M. C.; STUHMER, W.; WANG, X. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. **Pharmacological Reviews**, v. 57, p. 473-508, 2005.

HALÁSZ, P.; , KÄLVIÄINEN, R.; MAZURKIEWICZ-BELDZIŃSKA, M.; ROSENOW, F.; DOTY, P.; HEBERT, D.; SULLIVAN, T.; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. **Epilepsia**, v. 50, n. 3, p. 443-53, 2009.

HARKIN, L. A.; BOWSER, D. N.; DIBBENS, L. M.; SINGH, R.; PHILLIPS, F.; WALLACE, R. H.; RICHARDS, M. C.; WILLIAMS, D. A.; MULLEY, J. C.; BERKOVIC, S. F.; SCHEFFER, I. E.; PETROU, S. Truncation of the GABA_A-receptor $\gamma 2$ subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. **American Journal of Human Genetics**, v. 70, n. 2, p. 530-6, 2002.

HAUG, K.; WARNSTEDT, M.; ALEKOV, A. K.; SANDER, T.; RAMÍREZ, A.; POSER, B.; MALJEVIC, S.; HEBEISEN, S.; KUBISCH, C.; REBSTOCK, J.; HORVATH, S.; HALLMANN, K.; DULLINGER, J. S.; RAU, B.; HAVERKAMP, F.; BEYENBURG, S.; SCHULZ, H.; JANZ, D.; GIESE, B.; MÜLLER-NEWEN, G.; PROPPING, P.; ELGER, C. E.; FAHLKE, C.; LERCHE, H.; HEILS, A. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. **Nature Genetics**, v. 33, n. 4, p. 527-32, 2003.

HERON, S. E.; KHOSRAVANI, H.; VARELA, D.; BLADEN, C.; WILLIAMS, T. C.; NEWMAN, M. R.; SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S. F.; MULLEY, J. C.; ZAMPONI, G. W. Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants. **Annals of Neurology**, v. 62, n. 6, p. 560-8, 2007.

HODA, J. C.; WANISCHECK, M.; BERTRAND, D.; STEINLEIN, O. K. Pleiotropic functional effects of the first epilepsy-associated mutation in the human CHRNA2 gene. **FEBS Letters**, v. 583, n. 10, p. 1599-604, 2009.

HOLLAND, K. D.; KEARNEY, J. A.; GLAUSER, T. A.; BUCK, G.; KEDDACHE, M.; BLANKSTON, J.; GLAASER, I.; KASS, R. S.; MEISLER, M. H. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. **Neuroscience Letters**, v. 433, n. 1, p. 65-70, 2008.

HOLMES, G. L.; FRANK, L. M.; SHETH, R. D.; PHILBROOK, B.; WOOTEN, J. D.; VUONG, A.; KERLS, S.; HAMMER, A. E.; MESSENHEIMER, J. Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. **Epilepsy Research**, v. 82, n. 2-3, p. 124-32, 2008.

HOSIE, A. M.; WILKINS, M. E.; SMART, T. G. Neurosteroid binding sites on GABA_A receptors. **Pharmacological Therapy**, v. 116, n. 1, p. 7-19, 2007.

IMBRICI, P.; JAFFE, S. L.; EUNSON, L. H.; DAVIES, N. P.; HERD, C.; ROBERTSON, R.; KULLMANN, D. M.; HANNA, M. G. Dysfunction of the brain calcium channel Ca_v2.1 in absence epilepsy and episodic ataxia. **Brain**, v. 127, n. 12, p. 2682-2692, 2004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico 2010**. Disponível em:

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>. Acesso em: 24/05/2012.

JEFFERYS, J. G. Experimental neurobiology of epilepsies. **Current Opinion in Neurology**, v. 7, p. 113-22, 1994.

JENTSCH, T. J. Chloride and the endosomal-lysosomal pathway: emerging roles of ClC chloride transporters. **Journal of Physiology**, v. 578, n. 3, p. 633-640, 2007.

JENTSCH, T. J.; STEIN, V.; WEINREICH, F.; ZDEBIK, A. A. Molecular structure and physiological function of chloride channels. **Physiological Reviews**, v.82, n. 503-568, 2002.

JOHNSTON, G. A. R. GABA_A receptor channel pharmacology. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 15, p. 1867-85, 2005.

JOUVENCEAU, A.; EUNSON, L. H.; SPAUSCHUS, A.; RAMESH, V.; ZUBERI, S. M.; KULLMANN, D. M. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. **Lancet**, v. 358, n. 9284, p. 801-807, 2001.

JUNG, M. J.; LIPPERT, B.; METCALF, B. W.; BÖHLEN, P.; SCHECHTER, P. J. γ -Vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid), a new selective irreversible inhibitor of GABA-T: effects on brain GABA metabolism in mice. **Jornal of Neurochemistry**, v. 29, n. 5, p. 797-802, 1977.

KALAMIDA, D.; POULAS, K.; AVRAMOPOULOU, V.; FOSTIERI, E.; LAGOUMINTZIS, G.; LAZARIDIS, K.; SIDERI, A.; ZOURIDAKIS, M.; TZARTOS, S. J. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Structure, function and pathogenicity. **FEBS Journal**, v. 274, n. 15, p. 3799-845, 2007.

KALUME, F.; YU, F. H.; WESTENBROEK, R. E.; SCHEUER, T.; CATTERALL, W. A. Reduced sodium current in Purkinje neurons from Na_v1.1 mutant mice: implications for ataxia in Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 41, p. 11065-11074, 2007.

KAMIYA, K.; KANEDA, M.; SUGAWARA, T.; MAZAKI, E.; OKAMURA, N.; MONTAL, M.; MAKITA, N.; TANAKA, M.; FUKUSHIMA, K.; FUJIWARA, T.; INOUE, Y.; YAMAKAWA K. A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline. **Journal of Neuroscience** 2004;24(11):2690-2698.

KANG, J. Q.; MACDONALD, R. L. The GABA_A receptor γ 2 subunit R43Q mutation linked to childhood absence epilepsy and febrile seizures causes retention of α 1 β 2 γ 2S receptors in the endoplasmic reticulum. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 40, p. 8672-8677, 2004.

KANG, J. Q.; SHEN, W.; MACDONALD, R. L. The GABRG2 mutation, Q351X, associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus, has both loss of function and dominant-negative suppression. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 9, p. 2845-56, 2009.

KANG, J. Q.; SHEN, W.; MACDONALD, R. L. Two molecular pathways (NMD and ERAD) contribute to a genetic epilepsy associated with the GABA_A receptor GABRA1 PTC mutation, 975delC, S326fs328X. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 9, p. 2833-44, 2009.

KARLIN, A. Emerging structure of the nicotinic acetylcholine receptors. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 3, n. 2, p. 102-14, 2002.

KELLY, K. M.; GROSS, R. A.; MACDONALD, R. L. Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. **Neuroscience Letters**, v. 116, n. 1-2, p. 233-8, 1990.

KERAMIDAS, A.; MOORHOUSE, A. J.; SCHOFIELD, P. R.; BARRY, P. H. Ligand-gated ion channels: mechanisms underlying ion selectivity. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 86, n. 2, p. 161-204, 2004.

KHOSRAVANI, H.; ALTIER, C.; SIMMS, B.; HAMMING, K. S.; SNUTCH, T. P.; MEZEYOVA, J.; MCRORY, J. E.; ZAMPONI, G. W. Gating effects of mutations in the $\text{Ca}_v3.2$ T-type calcium channel associated with Childhood Absence Epilepsy. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 11, p. 9681-4, 2004.

KOTSOPOULOS, I.; KROM, M.; KESSELS, F.; LODDER, J.; TROOST, J.; TWELLAAR, M.; VAN MERODE, T.; KNOTTNERUS, A. Incidence of epilepsy and predictive factors of epileptic and non-epileptic seizures. **Seizure**, v. 14, p. 175-182, 2005.

KURYATOV, A.; GERZANICH, V.; NELSON, M.; OLALE, F.; LINDSTROM, J. Mutation causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy alters Ca^{2+} permeability, conductance, and gating of human $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors. **Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 23, p. 9035-9047, 1997.

KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A. T.; BRODIE, M. J.; ALLEN HAUSER W.; MATHERN, G.; MOSHÉ, S. L.; PERUCCA, E.; WIEBE, S.; FRENCH, J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p. 1069-77, 2010.

LATORRE, R.; BRAUCHI, S. Large conductance Ca^{2+} -activated K^+ (BK) channel: activation by Ca^{2+} and voltage. **Biological Research**, v. 39, p. 385-401, 2006.

LERCHE, H.; JURKAT-ROT, K.; LEHMANN-HORN, F. Ion channels and epilepsy. **American Journal of Medical Genetics**, v. 106, p. 146-159, 2001.

LI, H.; LI, N.; SHEN, L.; JIANG, H.; YANG, Q.; SONG, Y.; GUO, J.; XIA, K.; PAN, Q.; TANG, B. A novel mutation of KCNQ3 gene in a Chinese family with Benign Familial Neonatal Convulsions. **Epilepsy Research**, v. 79, p. 1-5, 2008.

LÖSCHER, W.; KLOTZ, U.; ZIMPRICH, F.; SCHMIDT, D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. **Epilepsia**, v. 50, n. 1, p. 1-23, 2009.

LOSSIN, C.; WANG, D. W.; RHODES, T. H.; VANOYE, C. G.; GEORGE JR, A. L. Molecular Basis of an Inherited Epilepsy. **Neuron**, v. 34, n. 877-884, 2002.

LÜDERS, H.; ACHARYA, J.; BAUMGARTNER, C.; BENBADIS, S.; BLEASEL, A.; BURGESS, R.; DINNER, D. S.; EBNER, A.; FOLDVARY, N.; GELLER, E.; HAMER, H.; HOLTHAUSEN, H.; KOTAGAL, P.; MORRIS, H.; MEENCKE, H. J.; NOACHTAR, S.; ROSENOW, F.; SAKAMOTO, A.; STEINHOFF, B. J.; TUXHORN, I.; WYLLIE, E. Semiological seizure classification. **Epilepsia**, v. 39, n. 9, p. 1006-1013, 1998.

MACDONALD, R. L.; KANG, J.Q.; GALLAGHER, M. J. Mutations in GABA_A receptor subunits associated with genetic epilepsies. **Journal of Physiology**, v. 588, n. Pt11, p. 1861-9, 2010.

MACDONALD, R. L.; KELLY, K. M. Antiepileptic drug mechanisms of action. **Epilepsia**, v. 36, n. 2, p. S2-12, 1995.

MACDONALD, R. L.; ROGERS, C. J.; TWYMAN, R. E. Barbiturate regulation of kinetic properties of the GABA_A receptor channel of mouse spinal neurones in culture. **Journal of Physiology**, v. 417, p; 483-500, 1989.

MALJEVIC, S.; KRAMPFL, K.; COBILANSCHI, J.; TILGEN, N.; BEYER, S.; WEBER, Y. G.; SCHLESINGER, F.; URSU, D.; MELZER, W.; COSSETTE, P.; BUFLER, J.; LERCHE, H.; HEILS, A. A mutation in the GABA_A receptor α 1-subunit is associated with absence epilepsy. **Annals of Neurology**, v. 59, n. 6, p. 983-7, 2006.

MANTEGAZZA, M.; CATTERALL, W. A. Voltage-gated Na⁺ channels and epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, n. Suppl. 5, p. 9, 2010.

MARINI, C.; GUERRINI, R. The role of the nicotinic acetylcholine receptors in sleep-related epilepsy. **Biochemical Pharmacology**, v. 74, n. 8, p. 1308-14, 2007.

MASIA, S. L.; DEVINSKY, O. Epilepsy and behavior: a brief history. **Epilepsy Behavior**, v. 1, n. 1, p. 27-36, 2000.

MATTSON, R. H.; CRAMER, J. A.; COLLINS, J. F. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. **New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 11, p. 765-71, 1992.

MATTSON, R. H.; CRAMER, J. A.; COLLINS, J. F.; SMITH, D. B.; DELGADO-ESCUETA, A. V.; BROWNE, T. R.; WILLIAMSON, P. D.; TREIMAN, D. M.; MCNAMARA, J. O.; MCCUTCHEN, C. B. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. **New England Journal of Medicine**, v. 313, n. 3, p. 145-51, 1985.

MCCORMICK, D. A.; CONTRERAS, D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. **Annual Review of Physiology**, v. 63, p. 815-46, 2001.

MCLEAN, M. J.; MACDONALD, R. L. Carbamazepine and 10,11-epoxy-carbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 238, n. 2, p. 727-732, 1986.

MCLEAN, M. J.; MACDONALD, R. L. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 237, n. 3, p. 1001-11, 1986.

MEADOWS, L. S.; MALHOTRA, J.; LOUKAS, A.; THYAGARAJAN, V.; KAZENGILLESPIE, K. A.; KOOPMAN, M. C.; KRIEGLER, S.; ISOM, L. L.; RAGSDALE, D. S. Functional and biochemical analysis of a sodium channel $\beta 1$ subunit mutation responsible for Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus Type 1. **Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 24, p. 10699-10709, 2002.

MEISLER, M. H.; KEARNEY, J. A. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, p. 2010-2017, 2005.

MICHELUCCI, R.; POZA, J. J.; SOFIA, V.; FEO, M. R.; BINELLI, S.; BISULLI, F.; SCUDELLARO, E.; SIMIONATI, B.; ZIMBELLO, R.; D'ORSI, G.; PASSARELLI, D.; AVONI, P.; AVANZINI, G.; TINUPER, P.; BIONDI, R.; VALLE, G.; MAUTNER, V. F.; STEPHANI, U.; TASSINARI, C. A.; MOSCHONAS, N. K.; SIEBERT, R.; MUNAIN, A. L.; PEREZ-TUR, J.; NOBILE, C. Autosomal Dominant Lateral Temporal Epilepsy: clinical spectrum, new epileptin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. **Epilepsia**, v. 44, n. 10, p. 1289-1297, 2003.

MILBY, A. H.; HALPERN, C. H.; BALTUCH, G. H. Vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy. **Neurotherapeutics**, v. 6, n. 2, p. 228-37, 2009.

MILLER, C. An overview of the potassium channel family. **Genome Biology**, v.1, n. 4, p. reviews0004.1-0004.5, 2000.

MIYAZAWA, A.; FUJIYOSHI, Y.; UNWIN, N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. **Nature**, v. 423, n. 6943, p. 949-55, 2003.

MORRELL, M. J.; MCLEAN, M. J.; WILLMORE, L. J.; PRIVITERA, M. D.; FAUGHT, R. E.; HOLMES, G. L.; MAGNUS, L.; BERNSTEIN, P.; ROSE-LEGATT, A. Efficacy of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. **Seizure**, v. 9, n. 4, p. 241-8, 2000.

MOTTE, J.; TREVATHAN, E.; ARVIDSSON, J. F.; BARRERA, M. N.; MULLENS, E. L.; MANASCO, P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 25, p. 1807-12, 1997.

MUNG'ALA-ODERA, V.; WHITE, S.; MEEHAN, R.; OTIENOM G. O.; NJUGUNA, P.; MTURI, N.; EDWARDS, T.; NEVILLE, B. G.; NEWTON, C. R. J. C. Prevalence, incidence and risk factors of epilepsy in older children in rural Kenya. **Seizure**, v. 17, p. 396-404, 2008.

NADAL, M. S.; OZAITA, A.; AMARILLO, Y.; MIERA, E. V. S.; MA, Y.; MO, W.; GOLDBERG, E. M.; MISUMI, Y.; IKEHARA, Y.; NEUBERT, T. A.; RUDY, B. The CD26-related dipeptidyl aminopeptidase-like protein DPPX is a critical component of neuronal A-type K⁺ channels. **Neuron**, v. 37, p. 449-461, 2003.

NEAL, E. G.; CHAFFE, H.; SCHWARTZ, R. H.; LAWSON, M. S.; EDWARDS, N.; FITZSIMMONS, G.; WHITNEY, A.; CROSS, J. H. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. **Lancet Neurology**, v. 7, n. 6, p. 500-6, 2008.

NORRIS, A. J.; FOEGER, N. C.; NERBONNE, J. M. Neuronal voltage-gated K⁺ (K_v) channels function in macromolecular complexes. **Neuroscience Letters**, v. 486, n. 2, p. 73-77, 2010.

NUNES, M. L.; GEIB, L. T. C.; GRUPO APEGO. Incidence of epilepsy and seizure disorders in childhood and association with social determinants: a birth cohort study. **Journal of Pediatrics**, v. 87, n. 1, p. 50-56, 2011.

OLAFSSON, E.; LUDVIGSSON, P.; GUDMUNDSSON, G.; HESDORFFER, D.; KJARTANSSON, O.; HAUSER, W. A. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. **Lancet Neurology**, v. 4, n. 10, p. 627-634, 2005.

OLSEN, R. W.; SIEGHART, W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -aminobutyric acid_A receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. **Pharmacology Reviews**, v. 60, n. 3, p. 243-60, 2008.

ORIO, P.; ROJAS, P.; FERREIA, G.; LATORRE, R. New disguises for an old channel: MaxiK channel β -Subunits. **News in Physiological Sciences**, v. 17, p. 156-161, 2002.

PETRIK, D.; CHEN, Q. H.; BRENNER, R. BK potassium channel mutations affecting neuronal function and epilepsy. **Neuromethods**, v. 40, n. 1, p. 87-106, 2009.

PHILLIPS, H. A.; FAVRE, I.; KIRKPATRICK, M.; ZUBERI, S. M.; GOUDIE, D.; HERON, S. E.; SCHEFFER, I. E.; SUTHERLAND, G. R.; BERKOVIC, S. F.; BERTRAND, D.; MULLEY, J. C. CHRN2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. **American Journal of Human Genetics**, v. 68, n. 1, p. 225-31, 2001.

PIEPOLI, T.; JAKUPOGLU, C.; GU, W.; LUALDI, E.; SUAREZ-MERINO, B.; POLIANI, P.L. ; CATTANEO, M. G.; ORTINO, B.; GOPLEN, D.; WANG, J.; MOLA, R.; INVERARDI, F.; FRASSONI, C.; BJERKVIG, R.; STEINLEIN, O.; VICENTINI, L. M.; BRÜSTLE, O.; FINOCCHIARO, G. Expression studies in gliomas and glial cells do not support a tumor suppressor role for LGI1. **Neuro-Oncology**, v. 8, p. 96-108, 2006.

PIETROBON, D. Ca_v2.1 channelopathies. **Pflugers Arch European Journal of Pharmacology**, v. 460, n. 2, p. 375-93, 2010.

PITKÄNEN, A.; LUKASIUK, K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 14, p. 16-25, 2009.

PORTER, R. J.; BURDETTE, D. E.; GIL-NAGEL, A.; HALL, S. T.; WHITE, R.; SHAIKH, S.; DEROSSETT, S. E. Retigabine as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures: integrated analysis of three pivotal controlled trials. **Epilepsy Research**, v. 101, n. 1-2, p. 103-12, 2012.

RAGGENBASS, M.; BERTRAND, D. Nicotinic receptors in circuit excitability and epilepsy. **Journal of Neurobiology**, v. 53, n. 4, p. 580-9, 2002.

REID, C. A.; JACKSON, G. D.; BERKOVIC, S. F.; PETROU, S. New therapeutic opportunities in epilepsy: a genetic perspective. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 128, n. 2, p. 274-80, 2010.

RHODES, T. H.; LOSSIN, C.; VANOYE, C. G.; WANG, D. W.; GEORGE JR, A. L. Noninactivating voltage-gated sodium channels in Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 101, n. 30, p. 11147-11152, 2004.

RHO, J. M.; DONEVAN, S. D.; ROGAWSKI, M. A. Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: opposing effects on N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acidA receptors. **Annals of Neurology**, v. 35, n. 2, p. 229-34, 1994.

RICHARDS, M. C.; HERON, S. E.; SPENDLOVE, H. E.; SCHEFFER, I. E.; GRINTON, B.; BERKOVIC, S. F.; MULLEY, J. C.; DAVY, A. Novel mutations in the KCNQ2 gene link epilepsy to a dysfunction of the KCNQ2-calmodulin interaction. **Journal of Medical Genetics**, v. 41, n. 3, p. e35, 2004.

ROGAWSKI, M. A.; LÖSCHER, W. The neurobiology of antiepileptic drugs. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 7, p. 553-64, 2004.

ROLE, L. W.; BERG, D. K. Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. **Neuron**, v. 16, n. 6, p. 1077-85, 1996.

ROPER, S. N.; STEINDLER, D. A. Stem cells as a potential therapy for epilepsy. **Experimental Neurology**, doi:10.1016, 2012.

ROZYCKA, A.; SKORUPSKA, E.; KOSTYRKO, A.; TRZECIAK, W. H. Evidence for S284L mutation of the CHRNA4 in a white family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 44, n. 8, p. 1113-7, 2003.

SCHARFMAN, H. E. The neurobiology of epilepsy. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 7, n. 4, p. 348-354, 2007.

SCHEFFER, I. E.; BHATIA, K. P.; LOPES-CENDES, I.; FISH, D. R.; MARSDEN, C. D.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F.; DESBIENS, R.; KEENE, D.; CENDES, F.; MANSON, J. I.; CONSTANTINOU, J. E. C.; MCINTOSH, A.; BERKOVIC, S. F.

Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. **Brain**, v. 118, n. Pt1, p. 61-73, 1995.

SCALMANI, P.; RUSCONI, R.; ARMATURA, E.; ZARA, F.; AVANZINI, G.; FRANCESCHETTI, S.; MANTEGAZZA, M. Effects in neocortical neurons of mutations of the $\text{Na}_v1.2 \text{ Na}^+$ channel causing Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 40, p. 10100-10109, 2006.

SCHILLER, Y. Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. **Archives Neurology**, v. 66, n. 10, p. 1233-9, 2009.

SCHEFFER, I. E.; HARKIN, L. A.; GRINTON, B. E.; DIBBENS, L. M.; TURNER, S. J.; ZIELINSKI, M. A.; XU, R.; JACKSON, G.; ADAMS, J.; CONNELLAN, M.; PETROU, S.; WELLARD, R. M.; BRIELLMANN, R. S.; WALLACE, R. H.; MULLEY, J. C.; BERKOVIC, S. F. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. **Brain**, v. 130, p. 100-109, 2007.

SCHMIDT, D.; GRAM, L.; BRODIE, M.; KRÄMER, G.; PERUCCA, E.; KÄLVIÄINEN, R.; ELGER, C. E. Tiagabine in the treatment of epilepsy – a clinical review with a guide for the prescribing physician. **Epilepsy Research**, v. 41, n. 3, p. 245-51, 2000.

SCHULTE, U.; THUMFART, J. O.; KLÖCKER, N.; SAILER, C. A.; BILDL, W.; BINIOSSEK, M.; DEHN, D.; DELLER, T.; EBLE, S.; ABBASS, K.; WANGLER, T.; KNAUS, H. G.; FAKLER, B. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic K_v1 channels and inhibits inactivation by $\text{K}_v\beta1$. **Neuron**, v. 49, n. 697-706, 2006.

SENECHAL, K. R.; THALLER, C.; NOEBELS, J. L. ADPEAF mutations reduce levels of secreted LGI1, a putative tumor suppressor protein linked to epilepsy. **Human Molecular Genetics**, v. 14, n. 12, p. 1613-1620, 2005.

SHIBATA, R.; MISONOU, H.; CAMPOMANES, C. R.; ANDERSON, A. E.; SCHRADER, L. A.; DOLIVEIRA, L. C.; CARROLL, K. I.; SWEATT, J. D.; RHODES, K. J.; TRIMMER, J. S. A fundamental role for KCHIPs in determining the molecular

properties and trafficking of K_v4.2 potassium channels. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 38, p. 36445-36454, 2003.

SIEGHART, W.; FUCHS, K.; TRETTER, V.; EBERT, V.; JECHLINGER, M.; HÖGER, H.; ADAMIKER, D. Structure and subunit composition of GABA(A) receptors. **Neurochemistry International**, v. 34, n. 5, p. 379-85, 1999.

SÍK, A, SMITH, R. L.; FREUND, T. F. Distribution of chloride channel-2-immunoreactive neuronal and astrocytic processes in the hippocampus. **Neuroscience**, v. 101, n. 1, p. 51-65, 2000.

SIREROL-PIQUER, M. S.; AYERDI-IZQUIERDO, A.; MORANTE-REDOLAT, J. M.; HERRANZ-PÉREZ, V.; FAVELL, K.; BARKER, P. A.; PÉREZ-TUR, J. The epilepsy gene LGI1 encodes a secreted glycoprotein that binds to the cell surface. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 23, p. 3436-3445, 2006.

SMITHSON, W. H.; WALKER, M. C. What is Epilepsy? Incidence, Prevalence and Aetiology. In: Smithson WH, Walker MC. (Eds). **ABC of epilepsy**. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2012. p. 1-3.

SOLDOVIERI, M. V.; CILIO, M. R.; MICELI, F.; BELLINI, G.; GIUDICE, E. M.; CASTALDO, P.; HERNANDEZ, C. C.; SHAPIRO, M. S.; PASCOTTO, A.; ANNUNZIATO, L.; TAGLIALATELA, M. Atypical gating of M-type potassium channels conferred by mutations in uncharged residues in the S4 region of KCNQ2 causing Benign Familial Neonatal Convulsions. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 18, p. 4919-4928, 2007.

PAMPANATO, J.; KEARNEY, J. A.; HAAN, G.; MCEWEN, D. P.; ESCAYG, A.; ARADI, I.; MACDONALD, B. T.; LEVIN, S. I.; SOLTESZ, I.; BENNA, P.; MONTALENTI, E.; ISOM, L. L.; GOLDIN, A. L.; MEISLER, M. H. A novel epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A identifies a cytoplasmic domain for β subunit interaction. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 44, p. 10022-10034, 2004.

SPENCER, S.; HUH, L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. **Lancet Neurology**, v. 7, n. 6, p. 525-37, 2008.

STALEY, K. The role of an inwardly rectifying chloride conductance in postsynaptic inhibition. **Journal of Neurophysiology**, v. 72, n. 1, p. 273-84, 1994.

STAUB, E.; PÉREZ-TUR, J.; SIEBERT, R.; NOBILE, C.; MOSCHONAS, N. K.; DELOUKAS, P.; HINZMANN, B. The novel EPTP repeat defines a superfamily of proteins implicated in epileptic disorders. **Trends in Biochemistry Science**, v. 27, n. 9, p. 441-4, 2002.

STEINLEIN, O. K. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, p. 400-408, 2004.

STEINLEIN, O. K.; MULLEY, J. C.; PROPPING, P.; WALLACE, R. H.; PHILLIPS, H. A.; SUTHERLAND, G. R.; SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S. F. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. **Nature Genetics**, v. 11, n. 2, p. 201-3, 1995.

STRIANO, P.; BUSOLIN, G.; SANTULLI, L.; LEONARDI, E.; COPPOLA, A.; VITTELO, L.; RIGON, L.; MICHELUCCI, R.; TOSATTO, S. C. E.; STRIANO, S.; NOBILE, C. Familial Temporal Lobe Epilepsy with Psychic Auras associated with a novel LGI1 mutation. **Neurology**, v. 76, n. 13, p. 1173-1176, 2011.

STRIANO, P.; FALCO, A.; DIANI, E.; BOVO, G.; FURLAN, S.; VITIELLO, L.; PINARDI, F.; STRIANO, S.; MICHELUCCI, R.; FALCO, F. A.; NOBILE, C. A novel loss-of-function LGI1 mutation linked to Autosomal Dominant Lateral Temporal Epilepsy. **Archives of Neurology**, v. 65, n. 7, p. 939-942, 2008.

SUGIURA, Y.; NAKATSU, F.; HIROYASU, K.; ISHII, A.; HIROSE, S.; OKADA, M.; JIBIKI, I.; OHNO, H.; KANEKO, S.; UGAWA, Y. Lack of potassium current in W309R mutant KCNQ3 channel causing Benign Familial Neonatal Convulsions (BFNC). **Epilepsy Research**, v. 84, p. 82-85, 2009.

TANAKA, M.; OLSEN, R. W.; MEDINA, M. T.; SCHWARTZ, E.; ALONSO, M. E.; DURON, R. M.; CASTRO-ORTEGA, R.; MARTINEZ-JUAREZ, I. E.; PASCUAL-CASTROVIEJO, I.; MACHADO-SALAS, J.; SILVA, R.; BAILEY, J. N.; BAI, D.; OCHOA, A.; JARA-PRADO, A.; PINEDA, G.; MACDONALD, R. L.; DELGADO-ESCUETA, A. V. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. **American Journal of Human Genetics**, v. 82, n. 6, p. 1249-61, 2008.

TANG, B.; DUTT, K.; PAPALE, L.; RUSCONI, R.; SHANKAR, A.; HUNTER, J.; TUFIK, S.; YU, F. H.; CATTERALL, W. A.; MANTEGAZZA, M.; GOLDIN, A. L.; ESCAYG, A. A BAC transgenic mouse model reveals neuron subtype-specific effects of a Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+) mutation. **Neurobiology of Disease**, v. 35, n. 1, p. 91-102, 2009.

TATEISHI, T.; ASOH, M.; NAKURA, H.; WATANABE, M.; TANAKA, M.; KUMAI, T.; KOBAYASHI, S. Carbamazepine induces multiple cytochrome P450 subfamilies in rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 117, n. 3, p. 257-68, 1999.

TATULIAN, L.; DELMAS, P.; ABOGADIE, F. C.; BROWN, D. A. Activation of expressed KCNQ potassium currents and native neuronal M-type potassium currents by the anti-convulsant drug retigabine. **Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 15, p. 5535-45, 2001.

TORRES, Y. P.; MORERA, F. J.; CARVACHO, I.; LATORRE, R. A marriage of convenience: β -subunits and voltage-dependent K^+ channels. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 34, p. 24485-24489, 2007.

TRAUB, R. D.; CUNNINGHAM, M. O.; WHITTINGTON, M. A. Chemical synaptic and gap junctional interactions between principal neurons: Partners in epileptogenesis. **Neural Networks**, v. 24, p. 515-525, 2011.

TRAUB, R. D.; JEFFERYS, J. G. Are there unifying principles underlying the generation of epileptic afterdischarges in vitro? **Progress in Brain Research**, v. 102, n. 383-94, 1994.

TWYMAN, R. E.; ROGERS, C. J.; MACDONALD, R. L. Differential regulation of γ -aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. **Annals of Neurology**, v. 25, n. 3, p. 213-20, 1989.

VALENÇA, M. M.; VALENÇA, L. P. A. A. Etiologia das crises epiléticas na cidade do Recife, Brasil: estudo de 249 pacientes. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 58, p. 1-14, 2000.

VITKO, I.; CHEN, Y.; ARIAS, J. M.; SHEN, Y.; WU, X. R.; PEREZ-REYES, E. Functional characterization and neuronal modeling of the effects of Childhood Absence Epilepsy variants of CACNA1H, a T-type calcium channel. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 19, p. 4844-4855, 2005.

WALLACE, R. H.; MARINI, C.; PETROU, S.; HARKIN, L. A.; BOWSER, D. N.; PANCHAL, R. G.; WILLIAMS, D. A.; SUTHERLAND, G. R.; MULLEY, J. C.; SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S. F. Mutant GABA_A receptor γ 2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. **Nature Genetics**, v. 28, n. 1, p. 49-52, 2001.

WEBER, Y. G.; LERCHE, H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 50, p. 648-654, 2008.

WEILAND, S.; WITZEMANN, V.; VILLARROEL, A.; PROPPING, P.; STEINLEIN, O. An amino acid exchange in the second transmembrane segment of a neuronal nicotinic receptor causes partial epilepsy by altering its desensitization kinetics. **FEBS Letters**, v. 398, n. 1, p. 91-6, 1996.

WEN, H.; LEVITAN, I. B. Calmodulin is an auxiliary subunit of KCNQ2/3 potassium channels. **Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 18, p. 7991-8001, 2002.

WILLOW, M.; GONOI, T.; CATTERALL, W. A. Voltage clamp analysis of the inhibitory actions of diphenylhydantoin and carbamazepine on voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells. **Molecular Pharmacology**, v. 27, n. 5, p. 549-58, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Fact sheet N°999: Epilepsy**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>>. Acesso em: 23/05/2012.

XIE, X.; LANCASTER, B.; PEAKMAN, T.; GARTHWAITE, J. Interaction of the antiepileptic drug lamotrigine with recombinant rat brain type IIA Na⁺ channels and with native Na⁺ channels in rat hippocampal neurones. **Pflugers Arch European Journal of Pharmacology**, v. 430, n. 3, p. 437-46, 1995.

YANG, J.; KRISHNAMOORTHY, G.; SAXENA, A.; ZHANG, G.; SHI, J.; YANG, H.; DELALOYE, K.; SEPT, D.; CUI, J. An epilepsy/dyskinesia-associated mutation enhances BK channel activation by potentiating Ca²⁺ sensing. **Neuron**, v. 66, p. 871-883, 2010.

YU, F. H.; MANTEGAZZA, M.; WESTENBROEK, R. E.; ROBBINS, C. A.; KALUME, F.; BURTON, K. A.; SPAIN, W. J.; MCKNIGHT, J. S.; SCHEUER, T.; CATTERALL, W. A. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy. **Nature Neuroscience**, v. 9, n. 9, p. 1142-1149, 2006.

YU, F. H.; WESTENBROEK, R. E.; SILOS-SANTIAGO, I.; MCCORMICK, K. A.; LAWSON, D.; GE, P.; FERRIERA, H.; LILLY, J.; DISTEFANO, P. S.; CATTERALL, W. A.; SCHEUER, T.; CURTIS, R. Sodium channel $\beta 4$, a new disulfide-linked auxiliary subunit with similarity to $\beta 2$. **Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 20, p. 7577-7585, 2003.

ZHOU, X.; WEI, J.; SONG, M.; FRANCIS, K.; YU, S. P. Novel role of KCNQ2/3 channels in regulating neuronal cell viability. **Cell Death & Differentiation**, v. 18, n. 3, p. 493-505, 2011.

ZIMPRICH, F.; RONEN, G. M.; STÖGMANN, W.; BAUMGARTNER, C.; STÖGMANN, E.; RETT, B.; PAPPAS, C.; LEPPERT, M.; SINGH, N.; ANDERSON, V. E. Andreas Rett and benign familial neonatal convulsions revisited. **Neurology**, v. 67, n. 5, p. 864-6, 2006.